

Année 1954

40

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

ASTRUC Jean-François

Né le 30 Septembre 1926 à VERSAILLES (S. & O.)

Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le

CONTRIBUTION

à l'étude de la SCHIZOPHRENIE

Aspects biologiques d'un essai thérapeutique
par la TRYPANOSOMIASE Humaine

Président : Monsieur HEUYER
Professeur,

Page 10

Page 10

Page 10

Page 10

Page 10

Page 10

Page 10

Page 10

Page 10

Page 10

Page 10

Page 10

Page 10

Page 10

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : A S T R U C

Prénom : Jean-François

Date de la Soutenance :

Numéro d'Ordre :

ASTRUC (Jean-François)
Contribution à l'étude
de la Schizophrénie.
Aspects biologiques d'
un essai thérapeutique
par la Trypanosomiase
Humaine.
PARIS Dact. in 4°
Thèse Méd. Paris 1954
n°
Ed. A.G.E.M.P. 1954

ASTRUC (Jean-François)
Contribution à l'étude
de la Schizophrénie.
Aspects biologiques d'
un essai thérapeutique
par la Trypanosomiase
Humaine.
PARIS Dact. in 4°
Thèse Méd. Paris 1954
n°
Ed. A.G.E.M.P. 1954

ASTRUC (Jean-François)
Contribution à l'étude
de la Schizophrénie.
Aspects biologiques d'
un essai thérapeutique
par la Trypanosomiase
Humaine.
PARIS Dact. in 4°
Thèse Méd. Paris 1954
n°
Ed. A.G.E.M.P. 1954

ASTRUC (Jean-François)
Contribution à l'étude
de la Schizophrénie.
Aspects biologiques d'
un essai thérapeutique
par la Trypanosomiase
Humaine.
PARIS Dact. in 4°
Thèse Méd. Paris 1954
n°
Ed. A.G.E.M.P. 1954



Année 1954

N° _____

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

ASTRUC Jean-François

Né le 30 Septembre 1926 à VERSAILLES (S. & O.)

Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le

CONTRIBUTION

à l'étude de la SCHIZOPHRENIE

Aspects biologiques d'un essai thérapeutique
par la TRYPANOSOMIASE Humaine

Président : Monsieur HEUYER
Professeur.

DOYEN HONORAIRE :

M. Baudoin

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Baudoin, Brindeau, Carnot, Chevassu, Chiray, Clerc, Delbet, Gougerot (H), Guillaïn, Harvier, Laignel-Lavastine, Laubry, Lemaître, Lemierre, Lhermitte, Lian, Loeper, Marion, Mathieu, Mocquot, Mulon, Olivier, Ombredanne, Sannié, Sébilleau, Sézary, Tanon.

DOYEN.....Léon BINET, Membre de l'Institut

ASSESEUR.....Jean VERNE

I.- PROFESSEURS

	MM .
Anatomie.....	CORDIER. (G.)
Anatomie pathologique.....	DELARUE. (A.)
Bactériologie.....	GASTINEL. (P.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports.....	CHAILLEY-BERT. (P.)
Biologie médicale.....	VERNE. (J.)
Cancérologie médicale et sociale.....	HUGUENIN. (R.)
Carcinologie.....	OBERLING. (C.)
Chimie médicale.....	POLONOVSKI. (M.)
	(Hôtel-Dieu.....BROCQ. (P.)
	(Saint-Antoine.....CADENAT. (F.)
	(Salpêtrière.....MONDOR. (H.)
	(Cochin.....QUENU. (J.)
Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique.....	MERLE D'AUBIGNE. (R.)
Clinique de cardiologie.....	DONZELOT. (E.)
Clinique de chirurgie infantile et d'orthopédie.....	FEVRE. (M.)
Clinique de Chirurgie pleure-pulmonaire.....	MONOD. (R.)
Clinique de la tuberculose.....	BERNARD. (E.)
Clinique de neuro-chirurgie.....	PETIT-DUTAILLIS. (D)
Clinique de puériculture.....	LELONG. (M.)
Clinique des maladies cutanées et syphiliti- ques.....	DEGOS. (R.)
Clinique des maladies du sang.....	CHEVALLIER. (P.)
Clinique des maladies du système nerveux.....	ALAJOUANINE. (T.)
Clinique des maladies des enfants.....	DEBRE. (R.)
Clinique des maladies infectieuses.....	MOLLARET. (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale.....	DELAY. (J.)
Clinique gynécologique.....	FUNCK-BRENTANO. (P.)
	(Hôtel-Dieu;;...BENARD. (H.)
	(Bichat.....LAROCHE. (G.)
Clinique médicales.....	(Cochin.....MOREAU. (R.)
	(Pitié.....LEMAITRE. (A.)

MM.

Clinique médicale d'hydro-climatologie	
thérapeutique.....	JUSTIN-BESANCON. (L.)
Clinique médicale propédeutique.....	PASTEUR-VALLERY-RADOT. (L.)
(Tarnier.....)	LANTUEJOUL. (P.)
Clinique obstétricales....	(Baudelocque..)
	LEVY-SOLAL. (E.)
(Port-Royal...)	LACOMME. (M.)
Clinique ophtalmologique.....	VELTER. (E.)
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	AUBIN. (A.)
Clinique physio-pathologique des problèmes	
alimentaires (chaire à titre personnel).	RICHET. (C.)
Clinique psychiatrique infantile.....	HEUYER. (C.)
Clinique rhumatologique.....	COSTE. (F.)
Clinique stomatologique.....	DECHAUME. (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	SENEQUE. (J.)
Clinique thérapeutique médicale.....	CHABROL.
Clinique urologique.....	FEY. (B.)
Embryologie.....	GIROUD. (A.)
Génétique.....	LAMY. (M.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	MOUQUIN. (M.)
Histologie.....	CHAMPY. (C.)
Hygiène et clinique de la première enfance.	CATHALA. (J.)
Hygiène et médecine préventive.....	JOANNON. (C.)
Médecine du travail.....	DESOILLE. (H.)
Médecine légale.....	PIEDELIEVRE. (R.)
Parasitologie et histoire naturelle	
médicale.....	GALLIARD. (H.)
Pathologie chirurgicale.....	MENEGAUX. (G.)
Pathologie exotique.....	LAVIER. (G.)
Pathologie expérimentale et comparée....	LENEGRE. (J.)
Pathologie médicale.....	BARIETY. (M.)
Pathologie et thérapeutiques générales..	DE GENNES. (L.)
Pharmacologie et matière médicale.....	HAZARD. (R.)
Physico-chimie médicale (chaire à titre	
personnel).....	DOGNON. (A.)
Physiologie.....	DIFET. (L.)
Physique médicale.....	STROHL. (A.)
Radiologie médicale.....	DESCREZ. (H.)
Technique chirurgicale.....	MOULONGUET. (P.)
Thérapeutique.....	TURPIN. (R.)

II.-PROFESSEURS SANS CHAIRE

MAITRE DE CONFERENCES-AGREGES ET AGREGES

Anatomie.....	(DEBEYRE. (J.)
	(DELMAS. (A.)
Anatomie pathologique.....	(GAUTHIER-VILLARS
	((Melle P.) Pr.s.ch.
	(BUSSER. (F.)

Bactériologie.....	(FELSQUELLE. (R.) (NEVOT. (A.)
Biologie médicale.....	BOURLIERE. (F.) (SETTORI. (J) Pr.s.ch.
Chimie médicale.....	(JAYLE. (M.F.) Pr.s;ch. (SCHAPIRA. (G.)
Dermato-syphlographie.....	N... (DESCLAUX. (P.)
Histologie.....	(BULLIARD (H) Pr.s.ch. (COUJARD. (R.)
Hydrologie.....	DEBRAY. (C.)
Hygiène.....	(BOYER (DEPARIS (M.)
Médecine légale.....	(DIROBERT. (L.) (GAULTIER. (M.)
Neuro-chirurgie.....	N...
Neurologie.....	SEIZE. (S.de) (GRASSET. (J.) (LEPAGE. (F.)
Obstétrique.....	(MAYER. (M.) (MERGER. (R.) (RAVINA. (J.) (VARANGOT. (J.)
Ophtalmologie.....	(OFFRET. (G.) (DESVIGNES. (P.)
Oto-rhino-laryngologie.....	(HALPHEN. (E) Pr.s. ch. (MADURO. (R.)
Parasitologie.....	(BRUMPT. (L.)
Parasitologie coloniale.....	(CHABAUD. (ABOULKER. (P.) (BAUMANN. (J.) (GOSSET. (J.)
Pathologie chirurgicale.....	(HUGUIER. (J) (LAURENCE. (G.) (LEGER. (L.) (OLIVIER. (CI.) (PADOVANI. (P.)
Pathologie chirurgicale.....	(POILLEUX. (M.) (ROUX. (M.) (RUDLER. (J.C.) (VERNE. (J.M.)
Pathologie expérimentale.....	MERKLEN. (P.)

	(BERNARD. (J.)
	(BOUDIN. (G.)
	(CASTAIGNE. (PS)
	(CONTE. (M.)
	(DECOURT. (J.)
	(DOMART. (A.)
	(DREYFUS. (Gilbert)
	(FLAUVERT. (R.)
Pathologie médicale.....	(HAMBURGER. (J.)
	(KOURILSKY. (R.)
	(MILLIEZ. (P.)
	(PERRAULT. (M.)
	(RAMBERT. (P.)
	(THIEFFRY. (St.)
	(TURLAF. (J.)
	(N...
	(N...
	(N...
Pédiatrie.....	(LAPLANE. (R.)
	(MARIE. (J.)
Pharmacologie.....	(LEVY. (Melle J.) Pr.s.ch.
	(CHEYMOL. (J.H.) Pr.s.ch.
Physiologie.....	(BARGETON. (D.) Pr.s.ch.
	(PARROT. (J.L.)
Physique médicale.....	(DJOURNO. (A.)
	(GOUGEROT. (L.)
Psychiatrie.....	BARUK. (H.)
Psychiatrie infantile.....	MICHAUX. (L.)
Stomatologie.....	CHAPUT. (Mme A.)
Thérapeutique.....	PERRAULT.
	chargé de l'enseignement
Urologie.....	KUSS. (R.)

III-PROFESSEURS HONORAIRES ET AGREGES

RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM. BRINDEAU. (A.) (Obstétrique), GATELLIER. (J.) (Clinique chirurgicale), LE LORRIER. (V.) (Obstétrique), VAUDESCAL. (R.) (Obstétrique).

IV- PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES

CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEEXE

à titre permanent

MM.

Clinique chirurgicale..... (AMELINE. (A.)
(PATEL. (J.)
(SICARD. (...)

Clinique médicale..... (BOULIN. (R.)
(BROUET. (G.)
(CACHERA. (R.)
(GARCIN. (J.)
(HAGUENAU. (M.)
(MARCHEL. (G.)
(SOULIE. (E.)

Clinique obstétricale..... (DIGONNET. (L.)
(EGALLE. (G.)

Clinique ophtalmologique..... RENART. (G.)

Clinique urologique..... COUVELAIRE. (R.)

MM.

Secrétaire de la Faculté..... MOREL. (J.)
Secrétaire-adjoint..... Melle CHANTREUIL (G.)

Conservateur..... Docteur HAHN. (A.)
Bibliothécaires..... M. DOULLE. (G.), Melles DULITRE. (F.)
GOICHON. (A-M.), LE NOIR. (G.), METIN. (F.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mon père

A ma mère

A mon frère

A mes parents

A mes amis

A nos Maîtres d'Externat

MM. Le Professeur HEUYER
 Le Professeur QUENU
 Le Professeur DE GAUDART D'ALLAINES
 Le Professeur DEBRE
 Le Professeur DIGONNET
 Le Docteur LAYANI
 Le Docteur TURIAF
 Le Docteur TROCHE

A Notre Maître

Monsieur le Professeur HEUYER

qui nous a fait l'honneur d'accepter
la présidence de cette thèse.

En reconnaissance de l'ensei -
gnement qu'il nous a donné

et en témoignage de respect
et d'admiration.

A notre Jury de Thèse.

Au Médecin Colonel GALLAIS

Professeur Agrégé à l'Ecole d'Application
du Service de Santé des Troupes Coloniales.

Nous le remercions respectueuse-
ment. Il a bien voulu nous admettre
dans son service, nous inspirer ce
travail et nous faire participer aux
résultats de ses recherches.

Au Médecin Commandant LEVY-CAVALLERI

Au Médecin Capitaine BERT

Qu'ils soient aussi remerciés.

P R E A M B U L E

Comme les autres grands problèmes médicaux non encore définitivement éclairés, la Schizophrénie attire beaucoup de ceux qui cherchent à élucider les grands maux de l'humanité. Des thérapeutiques sont suggérées, certaines restent, d'autres disparaissent, mais leur grand nombre prouve qu'aucune n'a apporté la solution au problème.

Nous avons eu la bonne fortune de participer pendant cinq mois à la vie du Centre de Neuropsychiatrie de la IX^e Région Militaire à Marseille. Devant les résultats encourageants obtenus dans la Schizophrénie par l'inoculation de la Trypanosomiase humaine Africaine, le Médecin Colonel GALLAIS nous a inspiré l'étude de cette question et essentiellement des bases biologiques qui guident cette tentative thérapeutique nouvelle.

Nous avons bénéficié de son aide constante, de sa documentation, de sa longue expérience des affections tropicales.

Notre intention première était de faire une revue très complète de la question. Des circonstances impérieuses nous obligent à présenter une étude plus succincte sur un sujet si passionnant.

x

x x

I N T R O D U C T I O N

LA SCHIZOPHRENIE

a) Historique -

Toute recherche afférente à la Schizophrénie implique une claire définition de celle-ci. Là commencent les difficultés. Le terme est imposant à la fois par sa rudesse phonétique et par la rigueur de son étymologie. Mais cette solidité n'est qu'apparence, car il est impossible aujourd'hui d'en donner une définition courte et concise. Son histoire naturelle est significative et a l'avantage de découvrir progressivement l'immense étendue du désordre humain qu'il recouvre et la complexité des voies processuelles qui y conduisent. Depuis son individualisation, la schizophrénie provoque des recherches en nombre croissant chaque jour et il est vain de vouloir en faire une revue générale.

Le terme, frappé par Bleuler en 1911 a fait fortune et progressivement remplacé les étiquettes qui ont tenté de recouvrir un type particulier de désorganisation profonde de la personnalité humaine dont le processus fondamental résiste à toutes les recherches d'où qu'elles viennent.

Il a remplacé celui de "Folie simple" qui régnait dans les nomenclatures françaises il y a 100 ans (Guiraud) moins bon que les dénominations impliquant des faits semblables : Idiotie acquise ou accidentelle (Esquirol). Stupidité ou démence juvénile (Morel). Il est souvent préféré aujourd'hui à celui de "Démence précoce" fruit de la première grande synthèse de Kraepelin, qui avait le mérite d'en dégager les deux caractères les plus dramatiques et les plus originaux : états survenant entre la puberté et la maturité où le développement psychique de l'individu peut subir des perturbations profondes altérant progressivement la structure mentale et pouvant entraîner à échéance plus ou moins rapide des déficiences irréversibles.

Kraepelin en distingue quatre formes et l'on a pratiquement rien ajouté à cette classification :

1°/ La démence précoce simple.

2°/ L'hébéphrénie.

3°/ La catatonie.

4°/ La démence paranoïde.

Entraîné par le mouvement psychanalytique, Bleuler en 1911 centre son étude sur la dissociation psychique. L'essentiel consiste pour lui en une désintégration de la pensée et une rupture dissociative des idées avec autisme et ambivalence, les troubles et la perte de l'affectivité constituant, pour cet auteur, la base essentielle de la maladie.

Le terme de Schizophrénie a fait fortune, mais ainsi que le fait remarquer Guiraud, "Pour s'adapter aux circonstances, il a pris trois sens successivement : d'abord trouble de l'association des idées, puis discordance entre les fonctions intellectuelles et volontaires et enfin rupture de contact avec la réalité avec Min - kowski".

A la même époque ou presque, Chaslin (1912) introduisait le terme de "discordance" qui aurait pu, selon Bleuler lui-même, avoir la même fortune que Schizophrénie. Ce vocable de "discordance" que l'on peut appliquer en clinique aux trois plans : intellectuel, affectif, pragmatique évite l'imprécision et la dispersion d'une conception centrée sur l'autisme, qui en arrivait, pour certains, à englober dans son cadre tous les délires de persécutions, les hallucinations, les syndromes d'influence.

L'attrait des classifications anatomo cliniques et des étiologies infectieuses ou toxiques a guidé nombre d'auteurs. Régis rattache, fait important, certains cas de la maladie à la confusion mentale toxique infectieuse.

Des rapprochements entre la schizophrénie et la paralysie générale ont été tentés. Mais les études anatomo cliniques comme celles de Kahlbaum, le Kroepelin, de Lhermitte ne fournirent pas de données décisives. Les investigations se sont également portées vers la recherche des lésions du cortex et surtout des centres diencéphaliques de la base, objets de tant de travaux et qui paraissent jouer un rôle important dans la vie affective. Pour certains (Buscaino, Dide et Guiraud) l'atteinte de ces centres entraîne un manque d'élan vital, une "athymormie", élément capital de la maladie.

On doit à Claude la division en trois sous groupes : Schizoidie, Schizomanie et Schizophrénie. Cet auteur établit une distinction entre les schizoses, en rapport avec un trouble fonctionnel des associations corticothalamostriées et les démences précoces hébephreno catatoniques avec lésions des cellules corticales.

Constatant l'importance des facteurs toxiques dans les dissolutions psychiques, M. Baruk et ses collaborateurs ont entrepris toute une série d'études expérimentales avec divers agents pharmacodynamiques. Cette notion d'intoxication de l'organisme schizophrène est d'ailleurs entrevue sous divers modes et dans de nombreux pays (citons, Bumke et Whuths, Meyer en Allemagne, Monakow, Gjessing, Dejong, Buscaino, Fischer) mais très réservées apparaissent les hypothèses quant à la nature et à la destinée de ces substances. Voisin de cette recherche d'un processus toxique apparaît l'intérêt suscité par l'étude du système réticulo endothélial (B.R.E.) dont on sait qu'il est, avec le foie, l'organisateur de la défense tant contre les processus toxiques qu'infectieux.

A la suite des travaux de Metchnikoff et d'Aschoff sur le rôle essentiel de ce système dans l'organisme, un certain nombre d'auteurs américains, russes, allemands, italiens, trouvent dans sa défectuosité l'élément primordial de la maladie et en tirent des conclusions tant pathogéniques que thérapeutiques.

Actuellement, tandis que des écoles approfondissent leurs recherches dans une voie psychanalytique, d'autres insistent sur les aspects biologiques, somatiques de la maladie où tendent à l'envisager dans un cadre tel que celui de l'adaptation.

b) Cadre Sémeiologique de la Schizophrénie -

Préciser les limites de la maladie, envisager sa sémeiologie, élucider sa pathogénie est une entreprise délicate. Les tendances apparaissent multiples déconcertantes.

Caractéristique de l'adolescence, la Schizophrénie étend, en fait, ses limites beaucoup plus loin. Si Sante de Santis décrivait en 1906 une "démence précossissime" l'existence assez fréquente et les aspects de la schizophrénie infantile ont été précisés (M. Heuyer). On rencontre également des formes de démence précoce à manifestations tardives.

Voies d'entrée -

Cliniquement, on peut envisager avec M. Heuyer 4 catégories de "voies d'entrée" possibles.

La démence précoce survenant :

1°) Chez des individus présentant des tares physiques ou mentales, avec prédisposition héréditaire au déséquilibre ou maladie infectieuse ancienne, ou siphylis.

Elles rentrent dans le cadre des "folies héréditaires des dégénérés" de Morel.

2°) Après un épisode confusionnel d'apparence toxi-infectieuse.

3°) Après des symptômes de perversion morale.

4°) Chez des individus intelligents exempts de tares héréditaires ou acquises, ou elle prend alors le type de schizophrénie telle que la conçoivent les écoles de Zurich et de Saint Anne.

En résumé, M. Heuyer distingue deux groupes principaux :

1°) Les démences précoces dans lesquelles la maladie apparaît sur un terrain dégénératif parmi des symptômes de dégénérescence mentale et somatique héréditaire.

2°) Celles dans lesquelles la démence précoce évolue comme une maladie infectieuse quelquefois aiguë et massive à type confusionnel, quelquefois subaigu ou lente à forme de troubles du caractère ou de discordance intellectuelle, affective et pragmatique.

On peut envisager aussi, avec Meduna, une "Schizophrénie endogène", héréditaire, dans un contexte biotypologique statistiquement original, avec des bases anatomiques et des stigmates somatiques, à allure clinique précise, où le pronostic est très compromis, le traitement pratiquement inefficace.

A l'opposé la "Schizophrénie exogène" acquise, l'"oneirophrénie" de Meduna où le tableau clinique est plus ou moins imprécis, où se mêlent des désordres de perception et un certain état d'obscurcissement de la conscience, dont l'étiologie se - rait à base dynamique ou métabolique.

Chaque cas particulier pouvant rentrer dans le cadre ainsi défini d'une affection qui va évoluer plus ou moins rapidement vers un état démentiel qui peut très bien ne pas être atteint ou vers une rémission dont le déterminisme reste obscur.

Séméiologie -

Ainsi, il est bien difficile de rassembler en quelques traits la séméiologie d'une affection aux aspects si divers.

Très schématiquement, A. Porot dans son Manuel alphabétique de psychiatrie pense résumer les grands courants d'opinion, en décrivant, d'une part, des symptômes essentiels et constants où il range deux grands aspects :

- 1°) La dissociation intrapsychique
avec inhibition, blocage, négativisme
activité soit impulsive et explosive, soit stéréotypée,
soit maniérée.
Passivité, suggestibilité, mimétisme.
- 2°) L'atteinte instinctivo affective et pragmatique dominée
par l'autisme avec désintérêt, indifférence, inertie,
apathie, et d'autre part inefficience, disparition du
sens des valeurs, négligence des besoins élémentaires.

A côté de ces troubles fondamentaux, des facteurs inconstants :

Le syndrome catatonique
Les délires qui sont incohérents, souvent paralogiques
(tel le délire onirique) sans retentissement sur le comportement.

Enfin 3°) des signes physiques sur lesquels un certain nombre d'auteurs ont insisté : les troubles endocriniens et sympathiques, des troubles métaboliques, parfois des signes neurologiques.

Un peu particulière est la schizophrénie infantile où trois formes se détachent :

Une forme simple de schizophrénie
Une forme délirante et hallucinatoire
Une forme avec délire de rêverie.

c) Cadre social de la Schizophrénie -

Si, comme le prouvent les revues internationales récentes de la maladie (celles de Bellack, M. Bleuler, par exemple) aucune conclusion pathogénique précise n'apparaît, la schizophrénie se présente, pourtant, comme un fléau redoutable s'étendant dans le monde entier avec les progrès de la civilisation. Les études statistiques révèlent qu'aux Etats-Unis, par exemple, un lit d'hôpital sur cinq est réservé à un schizophrène (M. Delay). La maladie apparaît comme le plus bel exemple d'échec d'intégration aux conditions de plus en plus complexes de la civilisation moderne. Elle "émerge", chez un certain nombre d'individus probablement constitutionnellement prédisposés, à des degrés plus ou moins accentués, à l'occasion de multiples "astreintes" de la vie courante, des "stress" de Selye, qu'ils soient somatiques ou psychologiques. Passant inaperçue chez l'individu vivant dans des conditions naturelles et simples, elle éclate au grand jour chez le sujet placé dans des conditions sociales où il doit donner le maximum de ses facultés intellectuelles, affectives, dynamiques et de sa capacité adaptative.

Si certains faits extérieurs mettent essentiellement en jeu (telle, par exemple, la peur) les comportements innés, dépendant surtout de la sphère instinctive, un fait social implique, en définitive, une participation plus entière de la personnalité.

Si la schizophrénie apparaît surtout et s'impose à l'attention par la désorganisation de l'individu en tant qu'être social, il ne s'ensuit pas que cet aspect psychologique ou mental soit le fait essentiel ou que les structures impliquant cette pathologie mentale soient lésées au sens anatomique. En un mot, le système nerveux en tant que système de communication de signaux peut être intact dans la continuité et l'organisation de ses circuits et les relations dont il est la base profondément perturbées. On sait que la cellule nerveuse noble est redevable pour son entretien et sa nutrition aux tissus environnants (la névroglie, par exemple). De mêmes des circuits neuro endocriniens très complexes permettant les réactions opportunes des organes effecteurs stimulés par l'influx nerveux. Ce qui laisse prévoir qu'en fait, tout acte social implique une participation très complexe de tout l'organisme en entier.

On pourrait schématiser assez grossièrement la conception biologique d'un acte social :

Une situation extérieure initiale est captée par les

récepteurs sensoriels de l'individu. Dès la prise de conscience du fait, les mécanismes cérébraux d'association, d'analyse, de synthèse émettent deux ondes excitatrices : l'une s'adresse au système nerveux central classique, système de signalisation et aboutit à une incitation aux organes effecteurs chargés de fournir une réponse adéquate à la situation envisagée. Une autre onde est destinée aux centres diencéphalohypophysaires qui, par des mécanismes humoro endocriniens vont fournir aux effecteurs les moyens matériels de répondre à l'incitation nerveuse. Et c'est finalement au niveau des organes effecteurs que s'élabore la réponse demandée.

On peut concevoir que, pour une adaptation correcte de l'individu à des circonstances extérieures successives, il doit y avoir, non seulement intégrité des fonctions supérieures d'association et de synthèse avec niveau intellectuel suffisant, mais, dans un certain sens aussi, intégrité des circuits endocriniens, enzymatiques qui permettront d'effectuer l'acte requis lors de la prise de conscience de la situation.

Nous envisagerons ces aspects biologiques de la maladie.

"Les maladies mentales ont les mêmes causes que les maladies générales, le siège des lésions est différent, mais le déterminisme est le même.

Cette loi pathogénique, jusqu'à présent, a permis de faire des progrès en psychiatrie comme en neurologie et en médecine générale.

Nous pensons qu'il doit en être de même quand il s'agit d'étudier une maladie mentale comme la démence précoce (M.Heuyer).

x

x x

ETUDE BIOLOGIQUE DE LA SCHIZOPHRENIE

1°) Aspects Anatomique et Génétique -

C'est dans un sens génétique et anatomo clinique que se porte d'abord l'attention.

La prédisposition héréditaire apparaît cliniquement certaine dans quelques cas, probable dans d'autres. On a cherché à appliquer les lois rigoureuses de la génétique à la schizophrénie. Ces études n'ont pas été infructueuses et Kallman, après examen de 794 jumeaux schizophrènes aboutit à la conclusion que l'incapacité constitutionnelle de résistance à la progression de la psychose schizophrénique est déterminée par un mécanisme génétique qui semble être spécifique et multifactoriel.

Kasarin, d'après Azima, que nous citerons souvent au cours de la première partie de cette étude biologique, cherchant à élucider ce problème présente la maladie comme un défaut de maturation et de développement et non comme une régression à un état plus primitif, aspect sous lequel elle est souvent envisagée. Il s'agit d'"un stationnement à un plan particulier d'émergence organique", comme dans le cadre de la théorie intégrative de Novikoff.

Cette idée d'immaturation que l'on retrouve très souvent invoquée d'ailleurs, amène à poser le problème de l'existence de lésions anatomiques.

Lésions cérébrales -

Des lésions anatomiques cérébrales sont décrites depuis très longtemps et on été très souvent l'objet de discussion. Récemment, Papez et Bateman, dans une série de biopsies cérébrales mettent en évidence, sur un certain nombre de coupes une image assez caractéristique de la schizophrénie, d'après eux. Ils constatent que le cytoplasme des cellules nerveuses est endommagé, les noyaux vésiculaires avec inclusions. D'autres (Winleman par ex.) estiment trouver une perte globale des cellules nerveuses dans la maladie.

Ailleurs il est mis en évidence une atteinte des cellules ganglionnaires ou de la glie : autour des cellules nerveuses en dégénérescence on trouve des rosettes oligodendrogiales et des capillaires souvent environnés par des amas des mêmes cellules (Berdet).

Certains voient des lésions réversibles capables d'expliquer les rémissions de la maladie.

Il est intéressant aussi d'envisager les lésions sur un plan différent : biochimique, ce qui pourrait être en faveur de la réversibilité même brusque, dans certains cas.

Il existe certainement des modifications au niveau des nucleoproteides de croissance, surtout des acides ribonucleiques complexes qui entrent dans la composition des inclusions cellulaires : ces acides seraient diminués. Mais ces constatations, comme les lésions anatomiques plus haut citées, sont très discutées, et on peut peut-être conclure que, si des lésions sont certaines, elles sont probablement liées à la vie même de la cellule nerveuse et à des interactions électrochimiques très nuancées.

Lésions hépatiques -

S'appuyant sur l'expérimentation, on a aussi cherché une explication du côté d'une atteinte anatomique du foie. Il a déjà été observé depuis longtemps des lésions généralisées ou localisées de cet organe dans la schizophrénie. Maegraeth parle d'un syndrome hépatique à distribution diffuse avec souvent dégénérescence des zones centrales ou même nécrose. Peut-être ces lésions sont-elles en rapport avec une constriction reflexe des veines hépatiques. En tous cas, elles semblent s'accompagner d'importants troubles des fonctions hépatiques (De Jong). M. Baruk démontre, d'ailleurs, l'importance de l'origine hépato intestinale de la catatonie.

Lésions vasculaires -

Enfin on a voulu voir dans des lésions anatomiques des vaisseaux le substratum essentiel de l'affection : On constate parfois des anomalies importantes de structure vasculaire des capillaires. Hauptmann rapporte que les capillaires de ces malades ressemblent étrangement à ceux du nouveau-né, comme s'il y avait un arrêt du développement dans la morphologie et la structure capillaire, ces anomalies étant embryonnaires et fixes ne variant pas avec l'âge.

D'autres (Davidson) retrouvent ces anomalies et font de la dystonie capillaire, le mécanisme essentiel déterminant de la maladie.

2°) Aspects Physiologiques -

Etat vasculaire -

Les dernières constatations amènent à envisager d'abord l'état vasculaire de ces malades, état dont les perturbations sont reconnues depuis longtemps. M. Baruk en donne une description clinique détaillée dans la catatonie.

Il y a une pâleur souvent très nette "due à la vasoconstriction de tous les vaisseaux et qui peut cesser brusquement lorsque l'activité psychique se rétablit à tel point qu'il nous est arrivé de ne pas reconnaître, un matin, un catatonique que nous suivions chaque jour depuis des mois et qui avait brusquement guéri dans la nuit précédente".

On rencontre souvent de ces malades aux extrémités cyanotiques, cyanose volontiers du type orthostatique, capable de disparaître également brusquement avec l'amélioration de la maladie. Plus caractéristique est l'angiospasme avec contraction des vaisseaux en position debout et diminution de l'indice oscillométrique.

Tenant d'interpréter ces phénomènes, Shattock établit un parallèle entre ces perturbations vasculaires chez les schizophrènes et l'état des vaisseaux chez les sujets exposés au froid. Il fait rentrer ces constatations dans le cadre d'un état qui ressemble à l'hibernation, mais il n'est pas impossible, au contraire, que ces troubles soient en faveur d'un état de "Stress permanent" comme tendraient à le faire penser les expériences de Fischer dont nous reparlerons.

Une autre nuance est donnée par Alschule et Sulzbach qui voient dans cette vasoconstriction périphérique "un état émotionnel inconfortable" s'accompagnant d'une excitabilité anormale. De même, si le vasospasme rétinien est fréquent, la tension artérielle rétinienne apparaît très sensible aux émotions (Baruk et Baillard).

La pression artérielle, malgré la vaso constriction, reste sensiblement au dessous de la normale, mais la pression artérielle moyenne est souvent élevée.

Tenant compte de ces faits, on a pu penser que la circulation cérébrale était sensiblement affectée par la vasoconstriction, mais un certain nombre d'auteurs infirment cette hypothèse. Toutefois la participation possible de modifications de la vascularisation cérébrale dans les améliorations obtenues avec certaines thérapeutiques est volontiers admise.

Les perturbations vasculaires ne sont pas sans rapport avec un état particulier du système végétatif autonome et, peut-être, y a-t-il comme le pense Abramson, un certain ralentissement, une paresse de la circulation sanguine, en somme une rigidité des mécanismes régulateurs.

Homéostasie -

Les aspects physiologiques qui retiennent le plus l'attention semblent être ceux qui ont trait aux diverses fonctions humorales de l'organisme et à leur régulation et c'est finalement l'équilibre des nombreuses fonctions "homéostasiques" qui paraît perturbé dans beaucoup d'affections, peut-être aussi dans les maladies mentales.

Le sang -

Le sang est la première de ces humeurs.

Les éléments figurés du sang ne paraissent pas avoir fait l'objet de publications nombreuses, Lewis et Bruce notent, en 1904, dans certains cas d'hebephrenie, une leucocytose vers 12 à 14.000 éléments avec accroissement du nombre des lymphocytes et des grands mononucléaires. Ils ont également remarqué une augmentation transitoire des éosinophiles de 5 à 10 %. Altschule constate que l'amélioration de la maladie s'accompagne d'une éosinophilie, tandis que le taux de ces cellules est très bas lors des poussées.

L'hyperleucocytose est aussi mise en évidence par Eaton, en dehors de tout état infectieux. Il note une augmentation inconstante de la vitesse de sédimentation, une plus grande fragilité des érythrocytes, un allongement du temps de coagulation.

L'étude des éléments minéraux du sang a inspiré beaucoup plus de recherches. Le potassium surtout, en raison de son rôle dans l'excitabilité nerveuse et le centre de nombreux travaux. Mais avec M. Delay et ses élèves qui ont fait une étude approfondie

de ces éléments, du Ph sanguin et de la réserve alcaline, il n'est pas possible d'en tirer une orientation définitive.

Métabolismes -

Avec une acuité particulière, se pose aussi le problème des divers métabolismes. On connaît le rôle capital de la dégradation des métabolites organiques, et les multiples réactions biochimiques qui apparaissent au niveau de la cellule elle-même et en assurent sa nutrition.

On a cru voir, dans la schizophrénie, une déficience de la consommation d'oxygène au niveau des tissus. Hoskins apporte des présomptions en faveur de la nécessité, chez ces malades, de substances provenant du glutathion, capables d'accélérer l'assimilation insuffisante d'oxygène, mais cet aspect n'éclaire pas suffisamment le problème.

Hydrates de Carbone -

Le métabolisme des hydrates de carbone s'avère particulièrement intéressant, ceux-ci constituant un combustible essentiel. On a, en effet, soutenu que c'est dans déséquilibre de ce métabolisme que réside le trouble primitif de la maladie qui nous occupe.

Analysant d'innombrables travaux nord-américains, notamment ceux de Hoskins, Eaton et Muntz, Aldrich, Gottfried et Willmer Alschule, Moller, Shattock, Ostrom, Azima retient que "des divergences profondes apparaissent entre les conclusions des multiples auteurs qui ont étudié les différents stades du métabolisme des hydrates de carbone. Les données sont inconstantes, irrégulières et comme les autres aspects de ce syndrome très variables. Il semble ressortir de toutes ces études, cependant, l'existence très probable d'altérations des produits intermédiaires transmetteurs d'énergie.

Il ne paraît pas non plus, que des conclusions importantes ressortent de l'analyse des métabolismes protidique ou lipidique.

Fonctions végétatives -

L'étude des fonctions végétatives fait ressortir la notion de rigidité, de lenteur au rétablissement de l'homéostasie.

La régulation de la température, par exemple, délicate fonction homéostasique révèle bien cette donnée. Pour certains (Buck, Holmes notamment), il y a, en effet, une certaine irrégularité et surtout une rigidité de la température des schizophrènes, lors des différentes épreuves thermiques.

Actuellement, les faits concernant la participation directe du système nerveux végétatif dans la maladie sont contradictoires et ne fournissent pas d'élément décisif.

Glandes endocrines -

L'attention des chercheurs s'est plus particulièrement tournée, ces dernières années, vers "l'aspect endocrinien de l'homéostasie" surtout depuis l'intérêt grandissant, dans les conceptions générales modernes, suscité par le rôle de l'axe hypophyso-surrénalien.

Il n'est pas un organe endocrinien que l'on ait soupçonné de commander d'importants dérèglements psychiques. Cette notion est déjà très ancienne, et, comme nous l'avons vu, plutôt qu'une atteinte d'une glande isolée, on tend actuellement à envisager la perturbation de l'équilibre général de l'endocrinologie.

Diverses preuves ont été apportées ça et là de déficit glandulaire ou d'hyperfonctionnement rapprochant des psychoses de certains tableaux cliniques endocriniens bien définis. C'est ainsi qu'on a vu des psychoses atypiques évoquant une schizophrénie dans une maladie de Cushing hypophysaire, ou que l'on a noté la ressemblance frappante de quelques cas de catatonie avec l'asthénie panhypophysaire. De même, certains auteurs, comme Boitelle constatent que la schizophrénie se produit plus souvent chez des femmes présentant une certaine augmentation de la pilosité avec aspect viriloïde. Boitelle d'ailleurs, n'explique pas cette coïncidence de signes hypersurénaliens et de la schizophrénie et croit à l'indépendance des deux syndromes.

L'étude fonctionnelle glandulaire, n'a pas apporté, pour la thyroïde, de données bien précises, si ce n'est des signes en faveur d'une déficience de l'hormone hypophysaire thyroïdienne (M. Delay). On connaît aussi les modifications cliniques très fréquentes du cycle sexuel chez ces malades. Histologiquement, on retrouve, chez la femme, un type "ménopausique atrophique".

Hemphill et Reiss constatent, chez l'homme, une atrophie des tubes séminifères du testicule.

Heskeris et Pincus notent une tendance accentuée vers un "pattem féminin" chez les sujets schizophrènes. Cliniquement d'ailleurs, on rencontre fréquemment chez les sujets masculins, des formes graciles, efféminées, parfois même avec gynécomastie.

M. Baruk remarque souvent chez les femmes, un effondrement oestrogénique en même temps qu'une chute de l'indice oscillométrique.

Corticosurrénales -

Passionnantes apparaissent les études des fonctions corticosurrénales à ceux qui envisagent la maladie dans le cadre de l'"Adaptation".

La réponse à un "Stress" quelconque auquel l'organisme n'est pas adapté se déroule selon un mode toujours identique à lui-même :

- Phase de choc (réaction d'alarme).
- Phase de contrechoc (réaction de défense).
- Stade d'épuisement ultérieurement.

La phase de contrechoc est marquée, entre autres, par une hypertrophie surrénalienne avec hyperfonctionnement de la glande, involution rapide des organes lymphoïdes et lymphoépithéliaux (Thymus). Dans le sang, parallèlement se déclenche une lymphopénie relative, due à une augmentation numérique des polynucléaires neutrophiles. On voit que la surrénale a le rôle essentiel, stimulée par l'hypophyse sécrétant les hormones corticotrophes. (ACTH) et Somatotrophe (STH), la réaction dépendant finalement de l'accroissement de la production des minéro corticoïdes que l'action conjuguée de la "STH" et de l'"ACTH" détermine au niveau du cortex surrénal, et en dernière analyse, les réponses physiologiques et pathologiques des organes dommagés aux agents d'alarme dépendraient de l'équilibre existant entre les hormones "STH" et les minéro corticoïdes, d'une part, l'"ACTH" et les glyco corticoïdes, d'autre part. (Romani).

Il était intéressant de juger comment se comporte l'organisme schizophrénique en présence de divers "Stress". C'est à l'école américaine de Pincus, Hoagland, Freeman, que l'on doit le plus grand nombre de travaux objectifs sur ce sujet entre 1944 et 1951.

Ils soumettent l'organisme à plusieurs variétés de "Stress" physiques, psychologique qui ont le mérite d'explorer les divers échelons de la chaîne hypophysosurrénale. Le "pursuit-Meter"

et le "Target-Ball" tests mettant en jeu le système nerveux central, l'absorption de glucose excite directement l'hypophyse, l'injection d'ACTH évite ce relai hypophysaire et stimule le cortex surrénal. Enfin l'administration d'un extrait cortical total, recherche si les organes effecteurs périphériques sont en état de réagir (d'après Benda).

Pratiquement ces auteurs concluent à une carence des activités corticosurrénales. La cortico surrénale s'avérant incapable de répondre à l'alarme par une activité appropriée (Azima).

Mais ces résultats sont très discutés par d'autres et finalement ces expériences objectives sont décevantes d'autant que l'administration d'hormones ACTH ou Cortisone à ces malades a été suivie d'échecs. Il faut peut-être penser qu'il y a des anomalies fonctionnelles dans le système hypophyso surrénal, plutôt qu'un hypo fonctionnement corticosurrénalien. Parsons estime de son côté, que la faillite des réponses aux stress psychologiques implique une perturbation dans la communication entre le système nerveux central considéré comme un tout et le système hypophyso surrénal.

En résumé, dans cette étude des divers facteurs biologiques, peu de résultats non critiquables ont été retrouvés.

"Certes un grand nombre de variations ou de perturbations biologiques sont constatées, mais ni assez prédominantes, ni assez fréquentes ni constantes pour permettre une conclusion". (M. Delay).

Tout ce que l'on peut dire, c'est que le maintien d'un état homéostasique stable est defectueux. Il y a, pour Hoskins, "une lenteur de réactivité sympathique" ou une "lenteur physiologique" chez les schizophrènes.

Ce n'est donc pas dans des mécanismes purement endocriniens et dans un dérèglement des synergies hormonales que l'on peut trouver une explication satisfaisante des troubles biologiques chez les schizophrènes.

Il était intéressant de chercher au niveau même de la cellule nerveuse, des éléments cellulaires qui pourvoient à ses besoins et des éléments qui s'infilte dans l'intimité même de tous les tissus des perturbations possibles.

Or si les recherches précédentes nous ont amené à envisager la dégradation des métabolites, il apparaît que les phénomènes finaux, la nutrition cellulaire, l'aspect trophique soient sous la dépendance d'enzymes et de vitamines existant probablement à l'état de préenzymes quelque part dans les tissus.

C'est dans ce sens qu'un certain nombre de travaux actuels tendent à s'orienter.

Aspects enzymatiques -

Nous avons vu que les lésions anatomiques rencontrées étaient peut être surtout en rapport avec la vie même de la cellule nerveuse et les interactions électrochimiques à son niveau. Ashby poursuit pendant de longues années toute une série d'expériences sur l'anhydrose carbonique, enzyme que l'on sait essentiel dans les dernières dégradations métaboliques. Pour elle, "les processus vitaux cheminent par l'agencement des enzymes et même les processus qui comportent la pensée doivent en dépendre". Ces travaux établissent que l'anhydrase carbonique est distribué de façon très précise inégalement dans les divers étages du système nerveux.

Il y a corrélation directe entre le taux d'anhydrase carbonique et les niveaux de dominance physiologique qui interviennent dans l'intégration de l'organisme. Il a même été constaté l'apparition de cet enzyme dans le cerveau au moment où le fonctionnement propre de cet organe commence. Dans la schizophrénie, il y aurait une chute du taux de l'enzyme ou une répartition autre que chez le sujet normal."

D'autres auteurs, de leur côté, insistent sur l'importance de cet aspect enzymatique.

Buscaino, notamment, trouve chez les déments précoces une diminution notable du cytochrome C dans certaines parties du cerveau. Les auteurs russes comme Protopopov attirent l'attention sur le problème enzymatique dans la schizophrénie.

Il est peut-être possible d'établir un rapport entre l'architecture clinique cérébrale et le psychisme". Il y aurait dans certaines psychoses une anomalie de cette architectonie et une anomalie des distributions enzymatiques (Azima).

Le Système Réticulo Endothélial dans la Schizophrénie

Si les manifestations vitales essentielles de la cellule nerveuse font l'objet de nombreuses recherches, l'organisation chimio biologique au niveau des tissus effecteurs apparaît plus

dans l'ombre. Or ces mécanismes sont peut-être importants. Il est intéressant de rechercher les travaux qui ont été publiés sur le système réticulo endothélial et le tissu conjonctif dont le rôle dans l'organisme apparaît de plus en plus capital. Selye ne dit-il pas que "la lutte pour le maintien de la bonne santé n'est qu'une lutte pour l'intégrité du tissu conjonctif".

L'étude du système Réticulo Endothélial (S.R.E.) a été jusqu'ici assez peu envisagé en psychiatrie, semble-t-il.

Historique -

Son existence est connue depuis longtemps puisqu'en 1887, Menchnikoff attira déjà l'attention sur des cellules phagocytaires largement distribuées dans tout l'organisme jouant un rôle important dans les réactions de défense contre les invasions microbiennes. Ribbert montra la caractéristique de ces cellules de fixer certains colorants vitaux et d'absorber tout type de substances introduites dans la circulation. Dans cet historique, on doit aussi citer les noms de Ranvier, Marchand, Goldmann mais c'est Aschoff qui groupa ces cellules en système en 1913.

Limites -

En fait le système comprend un très grand nombre de cellules dispersées dans les tissus de l'organisme et amassées avec plus de densité dans la rate, la moelle osseuse, les ganglions lymphatiques, le foie, le thymus, la surrénale, le système nerveux, notamment il compte de nombreux éléments parmi les cellules arachnoidiennes, dans les espaces des gaines piales et dans les espaces péri-vasculaires du cerveau.

Il faut envisager aussi l'importance, à côté du S.R.E. cérébral, de la barrière hémato-nevroxique dont le rôle paraît, de même, essentiel (Amdur et Sollad). Ces auteurs font, en effet, du système réticuloendothélial une première ligne de défense de l'organisme, de la barrière hémato-névroxisque une seconde ligne. Cette dernière renferme pour Von Monakov : les plexus choroides, le voile choroidien, les tissus de l'épendyme, la névroglie. Plus tard, on y rattache l'endothélium des vaisseaux cérébraux. Enfin l'importance de l'état de la microglie ressort des travaux de nombreux auteurs (Bogomoletz).

Son rôle -

Il est difficile de résumer toutes les fonctions qui peuvent se rapporter au système réticulo-endothélial et à ses annexes. On pouvait les schématiser dans une formule brève :

"Il purifie et fortifie l'organisme" (Amdur). C'est un véritable filtre bastion de la défense et de la protection de l'organisme. C'est dans ce sens qu'il a été envisagé par nombre d'auteurs (Reiter, Meyer, Dogliani, par ex.) qui en ont étudié les modifications dans la Schizophrénie, et qui ont cru trouver des altérations du filtre au niveau de la microglie (Dogliani).

Les fonctions de ce système paraissent d'ailleurs multiples et toutes aussi importantes les unes que les autres. Il faut citer :

- Le pouvoir granulopexique, la fonction macrophagique et phagocytaire.
- Le rôle impliqué au système dans le métabolisme intermédiaire, rôle mis en évidence par des études pathologiques récentes.
- Son rôle dans l'hématopoïèse qui fait de la majorité des cellules de cet appareil, des hémohistioblastes en puissance, capables de reprendre dans des conditions pathologiques particulières l'activité hématopoïétique qu'elles possédaient au stade embryonnaire (Di Guglielmo).
- La fonction "Diatonique" (Pittaluga). Cet auteur considère "tout le système lacunaire interstitiel constitué essentiellement par du mésenchyme ayant une fonction de système réticulo endothélial".
- Des fonctions que certains lui attribuent dans la protidogénèse et la génèse des anticorps.

A la lumière des travaux modernes, il ressort, de plus, une étroite dépendance des deux systèmes : neurovégétatif et réticulo histiocytaire (Laborit). M.Reilly a pu prouver que l'excitation du splanchnique gauche, par exemple, détermine un hyperfonctionnement du système réticulo endothélial dans les territoires tributaires. Fait important aussi, de nombreux arguments cliniques et expérimentaux plaident en faveur d'une origine réticulo endothéliale de diastases telles que la cholinesterase sérique. (Laborit).

Exploration -

Et c'est par des méthodes relativement simples que l'exploration du S.R.E. fournit des renseignements utiles. Toutes les méthodes sont d'ailleurs imparfaites, car elles ne s'adressent qu'à un aspect fonctionnel, en général la fonction de fixation (Serre et Cazal). Tel est le test du Rouge Congo (Adler et Reimau) qui est une méthode très employée, bien tolérée et d'application facile. Le test de Kauffman aurait l'avantage de mettre en évidence la possibilité de réaction du S.R.E. dans son ensemble et de donner une idée des possibilités réactionnelles de l'organisme tout entier (Meyer).

Résultats dans la Schizophrénie -

Les résultats de ces explorations chez les Schizophrènes confirment, dans leur ensemble, un hypofonctionnement du système réticulo endothélial, une diminution des possibilités de défense de l'organisme. Le test du rouge congo y révèle une diminution de la faculté de fixation. F. Meyer précise sa pensée en écrivant que "La Schizophrénie est l'expression d'un conflit entre un organisme en état de défense affaibli et une substance toxique très puissante", sans qu'il puisse définir cette substance toxique. Il suppose aussi que cette fameuse substance doit être prise en charge par les cellules réticulo endothéliales et qu'ainsi ces cellules ne peuvent plus transporter que très peu de colorant. Dans les intervalles psychiques plus normaux des schizophrènes, la fonction réticulo endothéliale de fixation n'est par contre, pas amoindrie.

Pour expliquer l'état d'apathie du mesenchyme, des auteurs russes (Baleczki, Affanisieff, Blinowsky) retournent aux bases anatomiques et démontrent le faible développement des structures protoplasmiques du mesenchyme, du système réticulo endothélial, plus spécialement des histiocytes, un état d'asthénie de la microglie. Ils confirment morphologiquement et fonctionnellement la faiblesse de réaction du système et des parties réticulaires des tissus cérébraux (Amdur).

Les travaux histologiques d'Alexandrovskaya concluent chez les schizophrènes, à des lésions des astrocytes qui sont pycnotiques avec noyaux cadavériques. Les cellules gliales sont plus ou moins gonflées avec présence d'un grand nombre de granulations basophiles extracellulaires. Les dendrites des cellules de la

méroglie sont repliés sur eux-mêmes. On retrouve des signes de dégénérescence des cellules gliales. Mais ces résultats histologiques ne sont pas admis par tous les auteurs aujourd'hui.

Oubliées, semble-t-il, pendant quelques temps, les études sur le S.R.E. furent reprises, ces dernières années, à propos de l'action du sérum antiréticulocytotoxique. En 1953, Dogliani, regroupant les résultats du test du rouge congo chez divers auteurs, dans la schizophrénie, retrouve constamment un indice élevé ce qui tend à indiquer "une grave altération du système réticulo endothélial" ce système considéré en tant que filtre hématoparenchymateux entre les capillaires et les cellules des parenchymes des principaux organes, et comme l'élément dynamique du tissu conjonctif.

Il est assez naturel de rapprocher cette hypoplasie du S.R.E., surtout en s'appuyant sur des faits anatomiques précis, de l'hypoplasie frappante de l'appareil circulatoire du coeur et des vaisseaux cérébraux ou de l'immaturité des capillaires ungueaux rappelant les "pattems" constatés chez les nouveaux-nés. On considère ainsi une moinsvalue constitutionnelle du système, ce qui rentre dans le cadre des théories génétiques de la schizophrénie. Mais là, encore, cette explication se soutient mal à propos des rémissions de la maladie, surtout s'il est exact que les épreuves fonctionnelles réticulo endothéliales reviennent à la normale durant celles-ci.

C'est dans un sens physiologique qu'a été également interprété ce déficit fonctionnel du système. Amdur et Sollod, centrent leur étude sur la barrière hémato-névrosique qui est d'une imperméabilité étonnante pour toutes les substances étrangères à la circulation et pour les constituants du sang lui-même et règle strictement les échanges humoraux. Son hypofonctionnement empêcherait l'arrivée aux cellules nobles de substances indispensables.

C'est aussi dans le sens d'un trouble profond des métabolismes que Davidson conçoit ce dérèglement. La dystasie des capillaires cérébraux laisse place à des lésions de la nutrition, de la sécrétion, de la capacité de désintoxication et des autres fonctions vitales telles que les fonctions glandulaires.

Pathogénie Toxique -

D'autres hypothèses pathogéniques se sont également présentées dans ce cadre :

L'insuffisance d'apport au niveau des cellules d'éléments métaboliques indispensables, parallèlement à la présence de substances toxiques dans les humeurs des malades, apporte des arguments aux tenants d'une théorie pharmacodynamique toxique de la schizophrénie.

On peut supposer ainsi, qu'en dehors des cas où la maladie survient après un épisode toxi-infectieux aigu, l'élément essentiel de la schizophrénie soit, quand même, une intoxication.

Vers cette hypothèse ont convergé de nombreux travaux.

S'attachant à un aspect clinique très précis : la catatonie, M. Baruk et De Joung expérimentant avec divers produits pharmaco-dynamiques comme la bulbo-capnine, insistent sur l'importance de l'origine hépato intestinale de la catatonie. "Il est prouvé qu'un toxique au fur et à mesure de sa pénétration dans le système nerveux est susceptible d'amener une série de stades régressifs de l'activité fonctionnelle qui passe de l'activité psychologique consciente à l'activité psychologique automatique, de l'activité psychologique automatique à celle des gestes automatiques et à des stéréotypies, puis à des degrés plus bas, à des syndromes de libération fonctionnelle sous/thalamique, enfin à des signes pyramidaux et d'automatisme médullaire. Ajoutons également, qu'au cours de ce chemin, on assiste parfois à des expressions émotives automatiques".

Envisageant cette hypothèse au delà de quelques cas bien déterminés, des auteurs comme Buscaino, Gjemug, Protopopov font d'une toxicose la base de la schizophrénie. Protopopov traduit cette opinion (d'après Wortis) en affirmant qu'une déficience congénitale portant sur le foie, le tissu conjonctif et le système réticulo-endothélial, mène à des troubles dans les processus métaboliques, spécialement du métabolisme des protéines et celui-ci à son tour, mène à une accumulation progressive de produits toxiques dans l'organisme qui ne peuvent être neutralisées de manière normale. La nature exacte de ces substances n'est pas encore établie, mais on a trouvé que des produits de la série aromatique prédominent parmi eux, les substances toxiques attaquent le système nerveux central, font disparaître l'activité des ferments d'oxydation, diminuent la consommation de l'oxygène des tissus du cerveau et ainsi mènent à l'anoxénie. Celle-ci aboutit aussi à un épuisement accru des tissus et à d'autres troubles métaboliques dans le cerveau.

Cette conception très générale de toxicité est reprise très récemment par Fischer aux Etats-Unis sur des bases expérimentales. Dosant la toxicité du sérum et de l'urine du schizophrène, sur des larves de crapauds, Fischer constate que ces

humeurs amènent rapidement la mort des larves ce qui ne se produit pas avec du sérum de sujet normal. Il constate que la rémission des troubles mentaux où le succès de la thérapeutique diminuent la toxicité. L'auteur rapproche cette toxicité de celle du sérum d'individus soumis à des "Stress" météorologiques intenses. Ces expériences ont un intérêt tout particulier, car elles font conclure à l'auteur que le schizophrène serait en état de "Stress permanent". Cette vue biologique peut correspondre à des faits cliniques cités par nombre d'auteurs tendant à démontrer que l'organisme schizophrène est soumis à une tension nerveuse importante et à une émotivité beaucoup plus grande qu'on ne pourrait le supposer.

Ainsi, une conception toxique, si souvent développée lorsqu'on rapporte la maladie à des faits biologiques, n'est peut être pas si loin du concept général d'une mauvaise adaptation du malade, celui-ci ne pouvant donner réponse aux stress qui se succèdent.

Schizophrénie et Adaptation -

Mais il est délicat d'envisager la schizophrénie sous l'aspect d'une inadaptation. Le mot lui-même ne vaut que dans le sens où on le prend et il est bien certain, qu'en passant de la psychiatrie dynamique d'A. Meyer, aux travaux de l'école pavlovienne et à certaines théories psychanalytiques, c'est sur la notion d'inadaptation que l'on se base.

Les auteurs qui ont étudié la schizophrénie comme une maladie d'adaptation dans le cadre du syndrome général d'adaptation de Selye concluent, en général, à une "dysadaptation".

Il ne paraît donc pas que la maladie puisse se classer à côté d'autres, dans un cadre précis, ni qu'on ait pu déterminer un point défectueux défini dans un cycle qui fonctionne mal. Les phénomènes sont plus complexes dans une conception qui n'est pas un simple circuit. Selye écrit lui-même.

"Les modifications métaboliques des deux périodes cataboliques du syndrome, à savoir la réaction d'alarme et le stade d'épuisement sont essentiellement similaires.

Au stade de résistance, ces processus disparaissent ou sont inversés. Pendant le syndrome d'alarme, il y a une destruction des hydrates de carbone, des lipides, des protéines et une

diminution des stocks de l'organisme. Il apparaît, à ce moment, que ce sont certains éléments du système réticulo endothélial (du tissu adipeux, du tissu conjonctif, des lymphocytes) qui apparaissent fournir les métabolites les plus labiles et les plus facilement disponibles. Pendant ces périodes cataboliques, ce sont donc ces éléments qui sont les premiers attaqués tandis que les parenchymes vitaux sont spécialement protégés. Ces destructions de matériaux à la phase catabolique du syndrome sont effectuées sous la direction des deux grands systèmes intégrateurs de l'organisme à savoir :

- Le système endocrinien,
- Le système nerveux.

En effet, la production des hormones catabolisantes, surtout ACTH, cortisone (glucocorticoïdes) Adrénaline sont augmentées et au même moment la libération des substances adrénér - giques est accrue aux extrémités des nerfs sympathiques.

Au niveau du système tropho intégrateur, les hormones ne déterminent pas directement les actions finales mais probablement par l'intermédiaire de préenzymes.

En effet, pendant la réaction d'alarme, la concentration tissulaire de certaines proteases, lipases, phosphatases, amylases est augmentée. La manière dont les hormones influencent le métabolisme énergétique par l'intermédiaire des enzymes et vitamines est encore mal connue, probablement s'agit-il d'une activation de pré-enzymes et il n'y a aucun doute que ce sont là les mécanismes fondamentaux de la régulation du syndrome général d'adaptation.

On conçoit dans un tel concept, le désordre que peut occasionner un déficit, une hyporéactivité des mécanismes du système réticulo endothélial entraînant une carence des fonctions enzymatiques et ainsi d'un apport normal des métabolites au niveau des tissus. Cette insuffisance, interrompant ou retardant les circuits normaux d'intégration et empêchant une adaptation conforme aux situations successives proposées à tout individu.

x

x x

Aspects thérapeutiques dans la Schizophrénie

1°) Les guérisons spontanées -

Des lésions anatomiques définies et constantes ne sont pas mises en évidence dans la schizophrénie. De même, les explications physiologiques hormonales, ne réussissent pas à apporter des preuves patentes. Les traitements basés sur ces hypothèses sont souvent décevantes. Pourtant, des rémissions spontanées et même des guérisons spectaculaires ne sont pas rares dans la schizophrénie, ni dans d'autres maladies mentales.

"Ce que l'art ne peut toujours faire, la nature l'opère pour quelques individus et il n'est pas rare, que, non seulement, des fièvres symptomatiques, mais des fièvres spontanées jugent la folie". Cette phrase d'Esquirol fait allusion à ces faits bien connus dans la littérature et que M. Baruk a groupé sous le nom de "balancements psycho somatiques" qui nous ramènent aux vieilles notions d'alternance et de substitution morbide de la médecine hippocratique".

Nous citerons quelques unes de ces observations les plus intéressantes, que nous emprunterons pour la plupart à la thèse de M. Mathey.

Déjà Hippocrate remarquait la guérison de la mélancolie par l'apparition d'hémorroïdes. Galien voit des fous guérir avec la fièvre quarte. Esquirol cite des faits de ce genre et écrit "Hippocrate veut que la gale juge la folie et tous ceux qui ont vu beaucoup de fous ont pu vérifier cette sentence. J'ai essayé de donner la gale à un militaire en démence, je n'ai point réussi, ni à le guérir, ni à lui communiquer la gale, mais j'ai vu l'éruption de la gale s'étendre sur tout le corps d'un aliéné, son délire a diminué à mesure que la gale faisait plus de progrès; en 15 jours le malade est rendu à la raison, mais le corps est couvert de gale". Plus loin

"Il est peu de maladies chroniques qui n'aient été guéries par le développement d'une fièvre inattendue. Tous les praticiens ne cessent d'exprimer leur regret de n'avoir pas en leur pouvoir, d'exciter la fièvre".

Guislain, Morel, Borth, Foville, Thore, Vorga, Ballen, Régis, Menninger et d'autres décrivent également des faits de cet ordre.

Il est intéressant de distinguer quelles affections étaient susceptibles de donner de telles rémissions ou des guérisons complètes.

Elles sont très nombreuses mais il s'agit surtout :

a) De maladies éruptives :

L'érysipèle est la plus citée.

Les exanthèmes, l'eczéma, le prurigo, le zona, la gale.

b) De maladies infectieuses :

Typhoïde, rhumatisme articulaire aigu, choléra, fièvre quarte, fièvres intermittentes, méningites, pneumonie, influenza.

c) Les multiples suppurations paraissent aussi fréquemment en cause : surtout celles de la nuque, les anthrax, les furoncles, les abcès parotidiens, mais aussi abcès du poumon, abcès du sein, plaies suppurées, gangrène du pied.

Il s'agit là d'affections aiguës survenant inopinément, mais la question la plus controversée est certainement celle des rapports entre la tuberculose et la démence précoce.

Tuberculose et Démence précoce -

On a vu des tuberculeux sombrer dans des troubles psychiques plus ou moins graves au moment où leurs lésions pulmonaires se cicatrisaient et inversement, il a été décrit des cas de psychoses graves et de démences précoces guéries totalement au moment où se réveille une tuberculose pulmonaire et une autre localisation de la maladie comme des adenopathies tuberculeuses fistulisées (M. Baruk).

Et les cas sont classiques de ces vieux mentaux asilaires qui meurent lucides au cours d'une flambée de tuberculose évolutive grave.

Ces faits sont constatés mais aucune explication définitive n'en est donnée.

On a pu envisager la démence précoce comme une paratuberculose; on a fait intervenir la présence d'un virus atténué où le rôle d'une intoxication tuberculeuse lente et modérée pouvant être à l'origine de certains cas de démence précoce. Les travaux sont innombrables et peu concluants dans l'ensemble.

L'hypothèse de modifications allergiques et immunologiques est soulevée par certains auteurs, tant dans les rapports entre tuberculose et démence précoce que pour tenter d'expliquer les autres guérisons subites. Nous verrons que c'est peut-être une voie à exploiter. En tout cas, la plupart rejettent l'hypothèse d'une réaction simplement due à la fièvre.

Bien d'autres solutions pathogéniques ont été envisagées dans la littérature.

Certains (Amdur Friedlander) estiment qu'un rétablissement normal, chez les schizophrènes, de l'état de la barrière hémato névroxique par la fièvre, se produit et ainsi un statut humoral normal fait disparaître la psychose. F. Meyer propose une solution originale dans ce sens. Il écrit "il paraît possible que lorsque le système réticulo endothélial se trouve aux prises avec une très sévère attaque infectieuse, un dérangement psychique prend plus facilement naissance, puisque cet appareil de défense n'a plus assez de force de résistance. Il n'est pas étonnant, non plus, qu'une maladie somatique, si elle facilite l'apparition d'une psychose peut aussi aider à sa résolution. On pourrait en effet, supposer que les éléments réticulo endothéliaux arrivent, par une soudaine et énorme réquisition à un tel enrichissement fonctionnel qu'ils n'éliminent pas seulement la toxicité incluse lors de la maladie somatique, mais encore les substances toxiques qui étaient, en somme, la cause du dérangement psychique".

En fait, ce qui est certain c'est que ces guérisons se produisent dans quelques cas seulement, sans que l'on puisse les prévoir, lors de maladies très variées. Elles comportent des remaniements complexes indépendants de la seule réaction thermique.

Il est évident que ces constatations d'histoire naturelle devaient faire envisager des thérapeutiques de cet ordre.

Morel conseillait déjà de laisser évoluer, dans les psychoses, les affections capables de guérir la folie, à condition qu'elles ne soient pas trop graves cependant.

On tenta, dans cet ordre d'idées :

Révulsion, abcès de fixation, médicaments fébricitants (ac. nucléique).

De même, serothérapie, toxines microbiennes.

Les résultats furent variables et indécis.

La Trypanosomiase humaine d'Inoculation -

Généralités -

L'utilisation d'une maladie naturelle pour tenter de guérir une psychose n'est pas nouvelle. On en trouve des exemples dans la littérature. Mais c'est Wagner Von Jauregg qui eut l'idée, le premier, d'inoculer des maladies infectieuses dans les psychoses en 1887, ce n'est qu'en 1917 qu'il fit ses premières impaludations. Si les résultats furent brillants dans la paralysie générale, on connaît par contre, les échecs de l'impaludation dans la schizophrénie.

"La mobilisation de trypanosoma gambiense comme agent régulateur peut paraître osée et discutable à ceux qui envisagent en elle-même une maladie de mauvaise réputation", écrit le Médecin Colonel Gallais qui a tenté l'inoculation de la trypanosomiase chez vingt malades mentaux actuellement, et dans le service duquel nous avons eu la bonne fortune de participer à ses travaux.

En fait toute thérapeutique comporte des aléas : ne citons que les accidents encourus dans la malariathérapie avec plasmodium Falciporum utilisé avant de se fixer sur plasmodium vivax. Ou encore les complications nerveuses dues à certains sulfamides, ou les hépatites virales en rapport avec la pathologie de la seringue.

Peu de thérapeutiques psychiatriques elles-mêmes sont exemples de dangers.

M. Gallais rappelle que le trypanosome (schizotrypano - somacruzi) a déjà été utilisé dans des tentatives de guérisons du cancer (Galliard et Brumpt). On a utilisé déjà en 1929, trypanosoma Gambiense dans un but pyretothérapique chez les paralytiques généraux (Mesnil et Sicard).

D'ailleurs la mauvaise réputation de la maladie du sommeil n'est pas méritée, au moins dans une partie aujourd'hui facilement contrôlable de son évolution.

D'autre part, si certains pensent encore aujourd'hui que l'affection est spontanément curable il est néanmoins admis par presque tous les trypanologues, depuis l'introduction des pentamidines en thérapeutique, qu'au moins au début, l'évolution peut être facilement contrôlée et la stérilisation complète par la thérapeutique.

Définition -

Dans l'état actuel de nos connaissances on peut définir la trypanosomiase humaine Africaine comme une réticulo endothélite parasitaire au long cours dont l'évolution comprend trois phases :

- 1°/ Phases initiale, diffuse, panviscérale avec réaction histopathologique de type lympho-plasmocytaire dont l'élément clinique original est habituellement une lymphadenie cervicale et basicranienne.
- 2°/ Phase d'état : de réticulité méningoencéphalitique avec infiltrats périvasculaires lymphoplasmocytaires dont la maladie du sommeil est l'expression type.
- 3°/ Phase terminale, d'encéphalite parenchymateuse dont l'évolution paraît irréversible.

Après cette définition, M. Gallais précise qu'au premier stade curable de l'encéphalite la maladie est essentiellement caractérisée par un ralentissement psychomoteur avec hypersonnie continue.

La trypanosomiase humaine Africaine réalise l'encéphalite végétative la plus originale que l'on connaisse avec cette particularité probablement unique d'étaler sur des semaines, des mois, parfois même des années des troubles du comportement ou s'ordonnent d'une manière cohérente autour du maître symptôme : le sommeil pathologique, tous les symptômes satellites de la même série physiologique, en l'absence de syndrome neurologique focal, évocateur

de lésions irréversibles.

"La trypanosomiase représente, en somme, une atteinte diffuse d'un réseau qui constitue la trame de notre vie affective et instinctive et contient les mécanismes régulateurs des grandes fonctions vitales".

Expliquant ses essais thérapeutiques, M. Gallais écrit encore "Nous étudions l'action éventuelle de ce trypanosome sur le cours d'affections mentales graves, justiciables de thérapeutiques fort justement baptisées "dissolutives" par Delmas. Marsolet : électrochocs, cure de Sakel qui tendent effectivement à un anéantissement du "Moi", à une suppression de la conscience et à une rupture momentanée des mécanismes psychologiques, neurologiques, végétatifs qui en desservent la phénoménologie complexe.

Il nous a semblé, au travers d'une expérience déjà longue de la maladie naturelle, que la trypanosomiase humaine Africaine, dans les limites de l'encéphalite mésoencéphalique secondaire curable pourrait réaliser, d'une manière plus fine, moins brutale et surtout progressive et continue, un système de déconnection du même type, capable par son processus infiltratif assez sélectif d'atteindre les structures mésencéphaliques, point de mire des thérapeutiques psychiatriques modernes sans encourir le reproche adressé par certains à la psychochirurgie d'altérer de manière définitive la personnalité".

En fait, l'étude attentive des observations successives a montré à M. Gallais que cette hypothèse de départ devait presque certainement être abandonnée. Il apparaît, en effet, que cliniquement, aucune des vingt trypanosomiasés expérimentales n'a été laissée évoluer jusqu'à un stade encéphalitique appréciable cliniquement et aux examens répétés du liquide céphalo-rachidien.

Au contraire les améliorations que nous étudierons apparaissent en relation étroite avec des perturbations biologiques générales du processus réticulo endothélial diffus d'emblée qui caractérise la trypanosomiase (accélération progressive de la vitesse de sédimentation, augmentation des gammes globulines formol leucogel rapidement positif) et qui se produisent au stade précoce de la maladie. Ces modifications très intenses perturbent profondément le statut biologique du malade.

x

x x

Etude clinique des inoculations

Nous serons brefs sur cette étude qui mériterait pourtant de longs développements. Les détails techniques et l'étude de 12 observations ont fait l'objet de publications de M. Gallais et de ses collaborateurs (Médecine Tropicale Dec. 1953). D'autres observations sont en cours dans le service.

Il ne s'agit pas uniquement de schizophrènes, du moins dans les premières observations.

Les sujets sont presque tous des militaires ou des marins chez qui l'affection s'est révélée au cours de la guerre d'Indochine.

L'évolution de la maladie d'inoculation elle-même adopte, à peu près chez tous le même mode.

Voie d'inoculation -

En dehors des toutes premières inoculations où celle-ci fut pratiquée d'homme à homme à partir d'une souche provenant du liquide céphalo-rachidien d'un suspect, une fois par voie intra-veineuse, quatre fois par voie intramusculaire, dans ces cas la réaction locale fut nulle, en fait c'est par voie intradermique que toutes les autres inoculations furent faites. C'est cette voie qui reproduit le mieux la maladie naturelle.

Lésions locales -

1°) On obtient au niveau de chaque point d'inoculation intradermique, l'apparition d'une lésion cutanée caractéristique. Cette lésion cutanée, qui se présente comme un phlegmon localisé, commence dans les heures qui suivent l'inoculation et évolue pendant trois semaines environ.

2°) Cette lésion cutanée s'accompagne :

D'un fébricule pendant les 4 ou 7 jours qui précèdent la première onde thermique franche.

D'une réaction ganglionnaire satellite, localisée au niveau des trapèzes et des fosses sus-claviculaires.

De l'apparition précoce au niveau de la lésion cutanée de trypanosomes polymorphes.

3°) La courbe thermique prend rapidement un caractère rémittent après une ou deux ondes initiales nettes. Puis progressivement, en quelques semaines, se produit un retour à la normale. On constate parfois des pointes d'hypothermie.

Plus tard, la réaction ganglionnaire peut s'étendre et se généraliser. Une splénomégalie plus ou moins importante est souvent associée.

De même on rencontre l'apparition d'accidents cutanés érythématopapuleux disséminés sur tout le corps, de type allergique, surtout chez les sujets de race blanche.

Signes biologiques -

L'étude biologique révèle des particularités intéressantes et constantes :

"Au premier rang (nous citons M. Gallais) les modifications de la courbe de sédimentation, celle-ci, dans la plupart des cas, s'accélère vers le cinquième ou le sixième jour et marque une progression rapide. Au quinzième jour, au plus tard, elle atteint son acmé marquant, dès lors, un plateau dont la hauteur est variable avec le sujet. La vitesse moyenne, s'inscrit toujours au dessus de 50 mm, dépassant parfois 100 mm, atteignant plus rarement 150 mm. L'auto agglutination des hématies s'installe de manière progressive, parallèlement à l'augmentation de la vitesse de sédimentation. Les perturbations des protéines plasmatiques ont pu être précisées avec finesse. L'augmentation des globulines est généralement corrélative de la première pente brusque de la courbe de sédimentation. On distingue dès lors une augmentation générale du taux des protéines, liée surtout à l'augmentation des globulines. Il s'ensuit une inversion du rapport albumine-globulines qui passe de 1,6 à 0,6 jusqu'à 0,50. L'augmentation se fait surtout sur la fraction gamma dont le chiffre atteint et dépasse parfois trente grammes. Les fractions "α₂" ou "β" participent également, mais de manière moins accentuée à cette augmentation. Ces modifications s'opposent aux chiffres relativement normaux que nous avons trouvés généralement à la phase nerveuse tardive des trypanosomiasés naturelles. Elles montrent une grande similitude avec les variations trouvées par

l'étude électro-phorétique des facteurs protéiques du sérum sanguin de l'homme et expérimentalement du cobaye par Ganzun, Rebeurotte, Macheboeuf, Montezin.

Les variations des diverses réactions sérologiques ne sont évidemment que des aspects de ces perturbations :

La gelification du sérum au formol s'installe dès cette époque, en même temps que se positivent les réactions sérologiques du clavier dit spécifique (réactions d'hémolyse et de floculation). Les tests de sérologie hépatique évoluent grossièrement de manière parallèle à ces perturbations. Le Thymol test, en particulier, devient positif lorsque s'amorce le plateau sédimentaire.

Au niveau du sang, on retrouve une anémie discrète avec leucocytose et lymphocytose. Surtout on constate dans l'hémogramme, en même temps que se développe le syndrome biologique, une poussée plasmocytaire typique.

Plasmocytose -

Cette poussée plasmocytaire, exceptionnelle dans le sang, s'est rencontrée pratiquement dans tous les cas. Parfois très intense atteignant jusqu'à 20 % des éléments blancs, elle disparaît également avec les éléments du syndrome biologique.

On rencontre également une éosinopénie relative pendant l'installation des premières ondes thermiques et l'ascension de la courbe de sédimentation.

Examens complémentaires -

Des modifications électroencéphalographiques sont notées peu de temps après le début de la maladie d'inoculation. Elles traduisent de bonne heure l'atteinte fonctionnelle de la substance réticulaire mésoencéphalique.

L'atteinte du liquide céphalorachidien est par contre, heureusement, très tardive. Les réactions histochimiques les plus précoces n'ont été enregistrées qu'au bout d'un mois d'évolution.

Ce sont les considérations portant sur ces divers éléments et sur le comportement général du malade qui ont dicté la durée de l'évolution avant le traitement. Elle a été, suivant les cas de un à trois mois.

Aucun malade n'a été laissé évoluer de façon dangereuse, jusqu'à présent aucun accident même bénin ne s'est produit.

Le traitement est à base de "Moranyl" et de "Lomidine" associée aux . (+) ou à la "Tryparsamide". La stérilisation définitive fut toujours obtenue.

Comportement des malades -

Il a été souvent difficile de déterminer l'état antérieur des malades et de reconstituer leurs antécédents (la plupart sont originaires de territoires éloignés de l'Union Française).

Il est certain, cependant, que beaucoup ont des antécédents familiaux chargés et ont eu une enfance anormale.

Avant l'inoculation trypanique, un ou plusieurs traitements classiques avaient été tentés sans succès ou avec des rémissions peu durables.

Tous les malades ont bien supporté la maladie d'inoculation ne présentant pas les signes classiques de la maladie du sommeil, stade plus tardif.

Leur comportement est assez stéréotypé dans les jours qui suivent l'inoculation, si bien que l'on peut présenter un tableau schématique et progressif :

L'impulsivité, l'opposition, les gestes et les mimiques discordantes s'atténuent dès la fin de la première semaine. Tandis que le malade est calme, abattu certes, mais aussi plus coopérant, acceptant les soins, puis ce sujet s'isole moins, répond aux questions posées de manière cohérente, et avec empressement, puis il reprend peu à peu intérêt à la vie sociale. Il provoque des entretiens avec ses voisins, demande à lire, à prendre ses repas avec les autres, à écrire à sa famille.

Il devient alors possible d'évoquer des souvenirs avec lui, de lui faire raconter son histoire, sa maladie, critiquer même son état antérieur. Enfin la reprise d'une activité sociale productrice avec travail et responsabilité atteste parfois, la netteté de la guérison.

Cette évolution schématique du comportement n'a pas abouti chez tous au stade le plus spectaculaire de récupération sociale et de réinsertion complète dans le milieu extérieur.

(+) antihistaminiques.

Mais il n'en est pas moins certain, que, chez tous ces malades, on observe une amélioration nette précise et indiscutable, lorsque l'inoculation déclanche les réactions biologiques caractéristiques.

Il est également remarquable, que dans un certain nombre d'observations, la rémission installée ne s'est pas poursuivie après traitement de la trypanosomiase. La rechute suit de quelques jours celui-ci. Dans quelques cas, l'amélioration s'est poursuivie ultérieurement, mais il est encore trop tôt pour vouloir "chiffrer" la proportion des guérisons ou des rémissions vraies.

Ce qui paraît important actuellement, c'est de constater la précision des rémissions et leur constance et surtout la corrélation formelle de leur apparition avec l'installation de la réaction plasmocytaire et des modifications biologiques considérables que déclanche la trypanosomiase. C'est, en effet, vers le 20^e jour, au maximum de la réaction plasmocytaire que les modifications du psychisme se précisent.

Voici le schéma évolutif des vingt observations d'inoculation de la trypanosomiase du service du Dr. Gallais. Toutes n'intéressent d'ailleurs pas des Schizophrènes.

Observation n°1 - N.P. 38 ans race Sarah -

Psychose hallucinatoire évoluant depuis 1 an sur un thème de persécution.
Inoculation intraveineuse le 17 fev. 1951.
Incubation de 10 jours.
Traitement après un mois d'évolution.
Guérison de la psychose, maintenue depuis.

Observation n°2 - H. M. Africain 22 ans -

Bouffées délirantes polymorphes chez un débile, violent, agressif, nécessité d'isolement.
Inoculation intramusculaire le 22 Mars 1951.
Traitement après trois mois d'évolution favorable.
Est rapatrié et reste sociable.

Observation n°3 - R. Th. Européenne 30 ans -

Schizophrénie - Muette et catatonique -
Internée depuis plusieurs années - Rebelle à
tous traitements - Inoculation le 28 Mars 1951
Voie intramusculaire - Arrêt de la maladie
après 20 jours, par suite de difficultés ma-
térielles.
Amélioration clinique nette - La malade s'anime,
s'intéresse. L'amélioration s'est maintenue.

Observation n°4 - N. S. Européenne 19 ans -

Schizophrène impulsive et fugueuse - Internée
depuis plusieurs mois.
Inoculation le 28 Février 1951 - Voie intramus-
culaire - Traitement au 20è jour également.
Sortie de l'hôpital psychiatrique depuis deux
ans, travaille.

Observation n°5 - W. A. 24 ans -

Etat schizoïde et syndrome schizophrénique
déclenché à l'occasion d'un accès de paludisme
à Falciporum en Afrique - Pas de substratum
organique aux troubles psychiques.
Inoculation le 20 Juin 1951 voie intramusculaire.
Des modifications du L.C.R. vingt sept jours
après le début font interrompre la maladie.
Une rémission qui s'était dessinée, cesse en
quelques semaines et le malade retombe dans un
état de dissociation mentale profonde.

Observation n°6 - S. J. Race Hindoue - 24 ans -

Dissociation schizophrénique grave avec syndrome
hallucinatoire. Longue hospitalisation et divers
traitements sans résultats.
Inoculation le 12 Janvier 1952 voie intradermique
Amélioration importante du comportement.
Traitement après deux mois d'évolution.
La rémission persiste d'abord, mais rechute au
bout d'un an. Réhospitalisation.
Réinoculation le 3 Janvier 1954. Aucune modifi-
cation clinique locale ni générale ne se précise.
Troisième inoculation tentée le 26 Janvier 1954.
Pas d'amélioration très appréciable.

Observation n°7 - Mac. Métis Antillais - 25 ans

Syndrome schizophrénique évoluant depuis plus d'un an, rebelle aux thérapeutiques classiques. Sujet dangereux, devant être isolé.
Inoculation le 4 Février 1952.
On note la stabilisation rapide de la température et une réponse immunologique modérée.
Cependant amélioration du comportement.
Traitement après 3 mois d'évolution. Le sujet est sociable et peut être rapatrié.

Observation n°8 - Tie... Race noire - 27 ans -

Délire mystique, en fait psychose hallucinatoire chronique résistant à tout traitement.
Inoculation le 4 Février 1952.
L'amélioration du comportement est nette.
Le traitement est institué après quarante jours d'évolution.

Observation n°9 - Ali A. Race noire - 33 ans -

Psychose hallucinatoire chronique, plusieurs tentatives de suicide.
Inoculation le 17 Juin 1952 - Voie intradermique
Evolution de la maladie pendant 2 mois.
L'amélioration psychique observée disparaît peu après le traitement.

Observation n°10 - B. Ben H. - Arabe - 25 ans -

Psychose hallucinatoire - tentative de suicide -
Inoculation le 16 Mai 1953.
Amélioration clinique et affaiblissement des hallucinations. Après 45 jours, modifications du L.C.R. (33 éléments 0,35 albumine).
Traitement après 55 jours.
Réapparition des hallucinations après traitement

Observation n°11 - N.D. F. - 25 ans - Race Noire -

Psychose hallucinatoire chronique rebelle à tous traitements.

Inoculation le 9 Juillet 1953.

Amélioration psychique, la psychose se transformant en état dépressif simple qui disparaît avec l'association de quelques électrochocs. Traitement après 32 jours d'évolution en raison de discrètes altérations du L.C.R.

Le sujet continue à se comporter normalement et à travailler dans le service.

Observation n°12 - L. H. Race Blanche - 25 ans -

Schizophrénie grave évoluant depuis 3 ans, rebelle à toutes thérapeutiques. Interné depuis 2 ans.

Inoculation le 13 Octobre 1953. Voie intradermique. Amélioration importante. Le malade sortant de son antisme, devient logique, discute, explique son attitude, se révèle agréable en société.

Traitement après 1 mois et demi d'évolution, la rechute se précise quelques jours plus tard et le malade retombe bientôt dans un tableau de démence avec gâtisme.

Observation n°13 - S. S. 21 ans - Origine polonaise -

Schizophrénie évoluant depuis 1952 - Hallucinations auditives. Sa mère est hospitalisée depuis 8 ans dans un hôpital psychiatrique. Echec des thérapeutiques antérieures - inoculation le 5 Décembre 1953.

Amélioration nette, le sujet extériorise d'abord son délire, puis reprend progressivement une vie presque normale. Il écrit même à son père (10 Janvier 1954) une lettre émouvante et très sensée.

Traitement après 1 mois 1/2 d'évolution.

La rémission persiste mais moins nette depuis l'institution du traitement antiparasitaire.

Observation n°14 - M. 26 ans - Espagnol -

Schizophrénie évoluant depuis un an - Hallucinations, agressivité et tentative de suicide. Inoculation le 26 Janvier 1954 - Voie intradermique. Amélioration rapide et nette du comportement, sujet complètement réinséré, agréable, très serviable. Traitement après six semaines d'évolution. La rémission persiste intégralement après le traitement. Elle dure depuis M... se fait remarquer par son esprit de discipline et la qualité de son travail.

Observation n°15 - A. R. 29 ans - Réunionnais -

Rapatrié pour séquelles d'état confusionnel. En fait, schizophrénie évoluant depuis un an, état de dissociation actuellement très profonde. Inoculation le 26 Janvier 1954 - Voie intradermique. Amélioration nette de l'état mental, découvrant un sujet un peu débile, mais logique et plein de bon sens. Malheureusement, le malade retombe dans un état de démence profonde peu après le traitement entrepris 6 semaines après l'inoculation.

Observation n°16 - F. 24 ans - Origine Corse -

Schizophrénie évoluant depuis plus d'un an. Thèmes de persécution et de négation d'organes échec des thérapeutiques classiques. Inoculation le 26 Janvier 1954. Voie intradermique. Amélioration du comportement et affaiblissement du délire. Critique même son état antérieur. Le niveau intellectuel se révèle normal. Traitement après 6 semaines d'évolution La rémission persiste actuellement.

Observation n°17 - C. L. 22 ans - Européen -

Famille dissociée - Etat schizoïde dans l'adolescence. Schizophrénie évoluant depuis 3 ans, forme paranoïde avec bouffées d'agitation violentes, courtes, rémission après deux cures de Sakel.

Echec d'une tentative d'impaludation qui en fait un sujet apragmatique et absolument indifférent.
Inoculation le 6 Janvier 1954. Voie intradermique. L'amélioration du comportement est nette, l'initiative réapparaît, les attitudes sont logiques. Réaction modérée du L.C.R. après 2 mois d'évolution (26 éléments).
Traitement - Rechute peu de temps après celui-ci.

Observation n°18 - B. W. 25 ans - Martiniquais -

Caractère schizoïde, présente, il y a un an, un épisode avec délire de persécution et agressivité dangereuse. Evolution vers un état schizophrénique. Inoculation le 26 Janvier 1954.
Amélioration : sujet calme, coopérant, capable d'une activité sociale.
Le traitement entrepris après six semaines d'évolution est suivi de peu d'une reprise du délire et de l'agressivité.

Observation n°19 - S.. 29 ans - Réunionnais -

Schizophrénie à type paranoïde évoluant depuis 3 ans, semble-t-il. Impulsions violentes.
Inoculé le 26 Janvier 1954 - Voie intradermique
L'amélioration est assez sensible, mais les réactions impulsives persistent.
Traitement après six semaines d'évolution.

Observation n°20 - R.. 26 ans - Malgache -

Cette observation est une tentative d'inoculation chez un dément, syphilitique ancien, dont les réactions sérologiques sont toujours positives malgré le traitement spécifique.
L'amélioration clinique est certaine après l'inoculation expérimentale, mais il est encore trop tôt pour juger du résultat définitif.

x

x x

Etude des Réactions Immunologiques déclanchées par la Trypanasomiase

Cette corrélation intime constamment mise en évidence dans les observations à savoir l'apparition d'une amélioration clinique nette en même temps que se développe dans l'organisme une réaction plasmocytaire importante appelle plusieurs réflexions.

D'abord un parallèle entre ces réactions et celles rencontrées dans certaines affections à plasmocytes notamment dans les leucoses à plasmocytes et la maladie de Kahler où l'on retrouve des modifications biologiques du même type. Ces analogies ont d'ailleurs conduit certains auteurs (Snapper) à proposer l'utilisation des diamidines, actives, nous l'avons vu, dans la trypanosomiase, pour le traitement de la maladie de Kahler.

La pathogénie de ces affections reste encore très mystérieuse.

Il est possible également de rapprocher ces guérisons ou ces rémissions des guérisons spontanées déjà étudiées, et peut être d'envisager une similitude des mécanismes entraînant ces "balancements psychosomatiques" provoqués par une maladie infectieuse ou une suppuration, et de ceux qui déclanchent la rémission de la trypanosomiase.

Ces faits pourraient rentrer dans le cadre des remaniements complexes de nature immunologique qui s'associent à l'écllosion de certaines maladies.

Ces mécanismes immunologiques méritent une étude particulière, car il apparaît aujourd'hui, de plus en plus, qu'ils sont en rapport avec une prolifération plasmocytaire.

Le Plasmocyte

Définition -

Bessis, dans la dernière édition de son traité de cytologie sanguine (1954) donne du plasmocyte la définition suivante :

"C'est une cellule des tissus qui se rencontre partout où se trouve la cellule réticulo histiocyttaire : c'est dire qu'elle est très répandue".

La masse totale des plasmocytes, importante à l'état normal, atteint une valeur très élevée dans certaines maladies où ces cellules peuvent alors même passer dans le sang. Les organes qui en sont particulièrement riches, à l'état normal sont les ganglions lymphatiques, la rate, la peau, la moelle osseuse.

L'origine du plasmocyte a prêté à de nombreuses discussions.

Origine -

Certains le considèrent comme un état fonctionnel et irritatif des cellules lymphoïdes. (Maximov).

Dominici, Marchand, Urma, Bessis et Scebat adoptent une origine histiocyttaire faisant dériver les plasmocytes des fibroblastes et des cellules périthéliales.

La structure chimique du plasmocyte le montre particulièrement riche en ribonucléïnes.

La prolifération des plasmocytes est difficile à déceler lors des examens courants. Elle est médullaire et ces éléments ne passent dans le sang que rarement. Ce sont des recherches systématiques qui l'ont mise en évidence : elle est importante dans un grand nombre de maladies infectieuses chroniques mais aussi aiguës (Rubéole, par exemple, où elle atteint jusqu'à 15 %). On la rencontre constamment dans les tissus de granulation et surtout, on la retrouve dans les accidents allergiques et la maladie du sérum. (Jusqu'à 60 % de plasmocytes dans le sang).

Rôle du plasmocyte -

Ces corrélations aboutissent à envisager le problème du rôle du plasmocyte.

Si un certain nombre d'auteurs (Aschkenaxy, Dubois, Ferrière) ne se rallient pas à cette opinion, il semble actuellement cependant que l'on envisage, de plus en plus souvent, le plasmocyte comme le centre du système immunologique.

Les études expérimentales de l'école scandinave (Fagraeus, Gormsen) prouvent que "Pendant la formation d'anticorps, on observe dans plusieurs organes réticulo endothéliaux, une multiplication des cellules réticulaires et une différenciation de ces cellules en plasmocytes. In vitro, la production des anticorps est parallèle à la quantité des cellules plasmocytaires et les cellules plasmocytaires immatures sont les plus actives.

Il apparaît donc admis aujourd'hui que les anticorps sont formés par les cellules réticulo endothéliales dans le développement desquels la forme plasmocytaire représente un stade fonctionnellement très actif (Fagraeus)".

De nombreux auteurs ont pu également établir, depuis 20 ans, le développement d'une plasmocytose tissulaire dans les diverses conditions où intervient une hypersensibilité de l'organisme.

D'autre part, certaines recherches hématologiques récentes tendent à montrer l'hyperglobulinémie gamma comme correlative d'un hyperfonctionnement du système réticulo endothélial, l'examen anatomique montre d'ailleurs, l'hyperplaxie de ce système (Kauffman).

L'apparition des plasmocytes paraît donc bien coïncider avec une réactivation du système réticulo endothélial, un développement de l'immunité, manifestations d'hypersensibilité, présence d'hyperglobulinémie.

Corrélations finales -

C'est dans ce sens, par la réaction plasmocytaire qu'elle suscite constamment, que la trypanosomiase humaine africaine pourrait agir, en modifiant le statut biologique particulier des schizophrènes caractérisé, pour certains auteurs, par un manque de réactivité du système réticulo endothélial, une rigidité des fonctions homéostatiques.

Cette réactivation du tissu réticulo endothélial est le but essentiel de nombreux chercheurs, russes notamment depuis que Metchnikoff en 1900 a préconisé l'utilisation du sérum antiréticulocytotoxique. On connaît l'intérêt suscité actuellement par ce sérum, non seulement dans le traitement des psychoses, mais aussi dans celui de très nombreuses affections.

Son utilisation est relativement récente dans la schizophrénie, mais les auteurs russes (Gilaarovskii, Protopopov) y

rapportent des résultats intéressants. Les psychiatres italiens nregistrent des résultats favorables également, suivis sur index rouge congo.

En France, il semble que l'on soit plus septique sur les effets favorables du sérum dans ces psychoses. Il pourrait peut-être favoriser l'action d'autres thérapeutiques, auparavant inefficaces.

En résumé, si la Trypanosomiase humaine Africaine, n'apparaît pas comme une nouvelle panacée de la psychiatrie, elle se présente comme une thérapeutique peu traumatisante pour le malade et susceptible d'occasionner des rémissions ou des guérisons.

Les importantes modifications qu'elle détermine dans le statut biologique du malade donnent lieu à de nombreuses observations qui sont susceptibles d'ouvrir une voie féconde à des recherches ultérieures.

x

x x

C O N C L U S I O N S

1°/ Le terme de schizophrénie déborde aujourd'hui le noyau central originel et original que constitue la démence précoce de KRAEPELIN.

La majorité des auteurs distingue sous ce terme :

- a) Les démences précoces vraies dans lesquelles la maladie apparaît sur un terrain dégénératif avec des symptômes de dégénérescence mentale et somatique héréditaire.
- b) Un ensemble de manifestations comportant le même tableau clinique psychiatrique mais où la démence précoce évolue comme une maladie infectieuse quelquefois aiguë et massive à type confusionnel quelquefois subaiguë ou lente à forme de troubles du caractère ou de discordance intellectuelle affective et pragmatique (M. HEUYER).

2°/ La définition d'un substratum cérébral de conception traditionnelle (lésions histopathologiques) se révèle décevante dans la schizophrénie.

Il apparaît qu'un courant très fort se dessine dans de nombreux pays vers la recherche d'une explication en matière de perturbations du système homéostasique, à tous les niveaux fonctionnels de ce système impliqué dans l'adaptation.

Deux tendances sont à signaler :

- a) l'une avec HOAGLAND et PINCUS) américaine surtout, cherche dans les mécanismes hormonaux du couple hypophysosurrenal la raison du processus schizophrénique.
- b) l'autre d'inspiration Russe et Allemande essaie de trouver la base de la schizophrénie dans une insuffisance fonctionnelle du mésenchyme actif, c'est à dire du système réticulo endothélial impliqué dans la qualité des métabolismes tissulaires ultimes; acte final de toute intégration (système tropho-intégrateur de CAZAL).

3°/ La connaissance dans la schizophrénie de rémissions spectaculaires et inattendues au cours de certaines maladies infectieuses paraissait donner à cette dernière tendance une indication à exploiter.

4°/ La Trypanosomiase Humaine Africaine est essentiellement une réticulo-endothélite de très long cours qui aboutit après plusieurs mois d'évolution à une encéphalite facilement curable dans son premier stade et d'une originalité certaine.

A ce stade elle est essentiellement caractérisée par un ralentissement psycho-moteur avec hypersomnie continuelle. Le sommeil est en fait accompagné de toute une série de modifications impliquant une perturbation fonctionnelle de la région meso-diencephalique.

5°/ Cette hypothèse a conduit à son utilisation thérapeutique expérimentale chez 21 sujets pour la plupart schizophrènes, dans le Service du Docteur GALLAIS.

6°/ L'étude attentive de ces 21 observations conduit à rejeter presque certainement l'hypothèse de départ d'un mécanisme cérébral autonome pour deux raisons majeures :

a) Aucune de ces Trypanosomiasés expérimentales n'a été laissée évoluer jusqu'au stade encéphalitique appréciable cliniquement ou par l'analyse sériée du liquide céphalo-rachidien.

b) parce que les rémissions apparaissent précoces.

7°/ Les corrélations des rémissions constamment observées souvent spectaculaires sont formelles. Elles apparaissent en même temps que s'installe un système immunologique caractéristique des processus plasmocytaires et malheureusement disparaissent souvent avec lui. La précision chronologique de cette corrélation est remarquable.

8°/ Cette constatation régulièrement faite est d'importance pour des recherches ultérieures.

a) Elle coïncide avec les observations de rémissions déjà observées dans la littérature, évocatrices de réactions immunologiques non précisées, mais qui paraissent du même type.

b) Elle s'accorde aussi avec les expériences thérapeutiques faites en Russie ou en cours en Italie, sur la valeur de l'activation du système Réticulo endothélial dans la thérapeutique de la Schizophrénie.

- 9°/ Elle suggère la possibilité dans la schizophrénie, d'une perturbation du métabolisme cérébral, à rechercher selon une tendance déjà en cours d'étude ailleurs, vers les relations de ces métabolismes et des systèmes enzymatiques cérébraux au niveau du couple névroglie-neurone.
- 10°/ La cellule plasmocytaire apparaît de plus en plus comme le centre d'intérêt immuno-chimique des hématologistes du Monde entier.
- Hautement significative d'une réaction allergique elle apparaît par ailleurs par sa richesse en ribo-nucléïnes comme un témoin métabolique précieux et très probablement à l'origine des gamma globulines.
- 11°/ Par la réaction allergique et plasmocytaire qu'elle suscite la Trypanosomiase Humaine Africaine modifie profondément le statut biologique particulier des schizophrènes, reflet d'un système homéostasique considéré par certains auteurs comme rigide, anergique ou en état de stress permanent (FISCHER).
- 12°/ La Trypanosomiase Humaine Africaine n'est pas une nouvelle panacée de la Psychiatrie, mais indique peut être une voie féconde.
- 13°/ De même que la malariathérapie ne guérit point la Paralyse générale, mais favorise son traitement en modifiant le statut immunologique du malade, de même la Trypanosomiase Humaine Africaine agit peut être sur la personnalité biologique du Schizophrène dans un sens à déterminer par des recherches ultérieures.

x

x x

BIBLIOGRAPHIE des ouvrages consultés.

- 1°/ ALTSCHULE (M.D.) et coll. Blood eosinophilic leucocytes in mental disease.
- Am. Arch. Neur. et Psych. 5. VII. Fev. 1952 (en Anglais).
- 2°/ AMDUR M.R. et SOLLOD BW. The reticuloendothelial system - Its role in the Therapeutises of dementia proecox and its relation to the blood cerebrospinal fluid Barrier.
- The jour. of nerv. and Mental Diseases.
1940 - Vol. XCII n°I - Juil. p.8 à 21.
- 3°/ ASCHKENASY et LELU - Nutrition et psychisme.
Encéphale - 1952 - 16 p.45.
- 4°/ ASHY W. - An approach to the solution of mental dysfunction through the brain enzymes studies.
- Am. journ. Psychic. 1950 - 106 - 481 -
- 5°/ ASHBY W - Les mécanismes cérébraux de l'activité intelligente à perspectives cybernétiques en psychophysiologie.
- Press. Univers. PARIS 1951.
- 6°/ ASHBY W. - Carbonic anhydrase as a factor in the organisation of the nerv. centr. system.
- Jour. of Nerv. and Ment. Diseases 1951 Nov. - 114 - 391.
- 7°/ AZIMA - Biologie de la schizophrénie - (202 références)
- Encéphale - 1952 - 16.
- 8°/ BARUK H. - Précis de Psychiatrie - 1950 - Masson.
- 9°/ BARUK H. et MATHEY - Contribution à l'étude des balancements psycho-somatiques.
- Gazette Med. de France - 15 Avr. 1936.

- 10°/ BARUK H. - L'effondrement oestrogénique et vasculaire dans la schizophrénie.
- Sem. Hôpit. PARIS - 1951 - 26 Août - p.2555.
- 11°/ BARUK H. - Problèmes de la nutrition dans les maladies mentales. R. Médic. de France - 1949 - Août.
- 12°/ BELLACK L. et WILLSON E. - On the étiology of dementia proecoxa Jour. of Nerv. Ment. Diseases. 1947 - 105 - 1 - p.1 à 24.
- 13°/ BENDA - Le syndrome général d'adaptation.
- Encéphale - 1951 - p.228.
- 14°/ BERDET, MESSINY, FELD, HEUYER, PETIT, DUTALLIS.
Etude histopathologique des pièces opératoires de topectomie préfrontale dans la schizophrénie.
Ann. Médico Psych. 1951 - 1 - p.229.
- 15°/ BESSIS - Traité de cytologie sanguine.
- PARIS - Masson 1954.
- 16°/ BLEULER M. - Recherches et transformations des notions de schizophrénie entre 1941 et 1951.
- Fortschr. des Neur. Psych. Stuggart - 19 - 1951 - p.385.
(en Allemand).
- 17°/ BOGOMOLETZ - Antireticular cytotoxic serum as a means of pathogenetic therapy.
- Am. Rev. of Soviet. Med - 1943.
- 18°/ BOITELLE G. - Glande surrénale et psychisme.
- Cahiers de Psychiatrie - 1949 - 3 - 101.
- 19°/ BROSSARD - Exploration de l'activité histiocytaire par l'or colloïdal radioactif.
- Th. Bordeaux - 1953.

- 20°/ BRAZIER M.A.R. - Les réseaux nerveux et l'intégrité du comportement, in perspectives cybernetiques en psychophysiologie.
- Presses Univer. Paris 1951.
- 21°/ Cahiers de Médecine Soviétique - 1953.
- 22°/ CAZAL - Les réticulopathies.
- Thèse Montpellier 1942.
- 23°/ CORMANN I. et coll. The fixation of urethan carbon atones in sperm and in resting and rapidly dividing cells.
- Cancer research - 1951 - 2.
- 24°/ DAVIDSON G.M. - Reticuloendothelial - Its status in certaines psychoses.
- Am. Jour. Psychi. 1935 - Vol. 91.
- 25°/ DAVIDSON G.M. - The nature of schizophrénie.
- Med. Record. 1934 - V. 140 - p.617.
- 26°/ DELAY et coll. L'homeostasie dans la schizophrénie et autres psychoses.
- Encéphale 1953 - 17 - n°5.
- 27°/ DELAY et SOULAIRAC - Le test d'Aron dans la démence précoce.
- Ann. Med. psych. 1946 - II - I.
- 28°/ DELAY et DENIKER - Traitement des psychoses par méthode neurolytique dérivée de l'hibernation.
- Congrès psychiat. Luxembourg - 26 Juil. 1952.
- 29°/ DI GUGLIELMO G. et A. BASERGA - Pathologie du S.R.E.
- in encyclopedie Medicochirurgicale.
- 30°/ DOGLIANI P. - Comportement du système réticuloendothelial par l'épreuve du rouge congo dans la schizophrénie traitée par sérum antiréticulocytotoxique.
- Rassegna di studi psichiatri 1953 - 42 - 2.

- 31°/ DUBOIS - FERRIERE - Génèse et fonction des plasmocytes.
- Sang - 1948 - 19 - p.574.
- 32°/ EATON M.T. et coll. - Laboratory Findings in affective and Schizo-psychoses.
- Am. Journ. of psych. 1947 - 104 - p.315.
- 33°/ ESSER N. et SCHMENGLER F.E. - Modification des protéines sériques dans les réticuloendothélioses.
- Deutsch Medizin. Wochenschr. 1949 - 44 - 74 (en allemand).
- 34°/ E Y - Etudes psychiatriques -
- Desclée - Paris 1950.
- 35°/ FAGRAEUS A. - Correlations entre la réaction réticulo plas -
mocytaire et la formation des anticorps.
- in sang- 1950 - p.480.
- 36°/ FISCHER R. - Stress and the toxicity of schizo serum.
- Science - 1953 - 9 Oct. 118 - p.409.
- 37°/ FRANCOIS J.P.G. - La Plasmocytose dans les accidents sériques.
- Th. PARIS 1952.
- 38°/ GALLAIS P. - Formes Neuropsychiques de la Trypanosomiase Humaine Africaine.
- Grandes endémies tropicales - 1939 - Vigot.
- 39°/ GALLAIS P. - Encéphalite de la Trypanosomiase humaine.
- Médecine Tropicale - 1952 - Nov. Déc.
- 40°/ GALLAIS P. et coll. - Trypanosomiase d'inoculation expérimentale.
- Médec. Tropicale 1953 - n° spécial Déc.
- 41°/ GIRAUD et CAZAL - Signification diagnostique de la plasmo -
cytose sanguine et médullaire.
- Journal Suisse de Médecine - 1950 - 7 Janv.

- 42°/ GORMSEN M. - Investigation on the rôle of plasma cells as antibody producers.
- in sang - 1950 - p.483.
- 43°/ GUIGUEN Y. - Les Schizophrénies périodiques.
- Th. Paris - 1952.
- 44°/ GUIRAUD P. - Psychiatrie générale.
- Le Français - 1950.
- 45°/ HEUYER G. BADONNEL, BOYSSOU -
Les voies d'entrée dans la démence précoce.
- Annal. Méd. Psych. 1929 - I - p.30.
- 46°/ HEUYER G. - Démence précoce à manifestations tardives.
- Annal. Med. Psychol. 1944 - 102 - p.264.
- 47°/ HEUYER G. -LEBOVICI S., WASSIF.
La Schizophrénie infantile - formes cliniques -
- Ann. Médico. Psych. 1951 - I p.611.
- 48°/ HEUYER G., FELD - Schizophrénie et maladie exostosantes
- Revue Neurol. 1949 - 3 Fév. p. 137.
- 49°/ HYVERT -Granulo diagnostic de la Tuberculose et psychoses cryptogénétiques.
- Ann. Med. Psychol. 1947 - III - p.85.
- 50°/ KAUFMANN - Classification des états inflammatoires d'après les données de l'électrophorèse.
- Pres. Med. 1954 - 62 - n°15 p.319.
- 51°/ KLEIN H. coll. - Plasmocytose de la moelle osseuse.
- Blood - 1953 - 8 Nov. p.1034 - (en Anglais).
- 52°/ LABORIT H. et TANGUY H. - Rapports unissant les systèmes Neurovégétatif et réticulohistiocytaire.
- Bull. Acad. Med. 1947 Dec. T.131. p.775.

- 53°/ LAYANI et coll. - Etude electroph. et immunoI. de 2 cas d'hyperplasie plasmocytaire avec hyperglobulinemie.
- Sang - 1950.
- 54°/ LEWIS B. et coll. - Quantitative et qualitative leucocytose counts in various forms of mental iseases.
- Soun. of. ment. Science - 1904 - juil. vol. 50
- 55°/ MATHEY - Etude des balancements psychosomatiques.
- Thèse Paris - 1938.
- 56°/ MEDUNA et coll. - Biochemical disturbances in mental desorders. Antimalin effect of blood in cases of schizophrenia.
- Arch. of Neurol. a. psych. 1942 - 47 - I p.38.
- 57°/ MEYER Fr. - Le système réticuloendothelial des schizophrènes.
- Abhandl. a. d. Neurol. Psychia. Psych. und ihren grenzol. Helf 62 - Berlin 1931 (en allemand - Refer.)
- 58°/ MONDRAGON (De) J. - Le développement de la notion de schizo - phrénie.
- Thèse Paris - 1952.
- 59°/ PAPEZ et BATEMAN - Cytological changes in nerve cells in Dem. Prec.
- Jour. of. Nerv. Ment. diseases.
1949 - 110 - 5 p. 425.
- 60°/ POROT A. - Manuel Alfabétique de psychiatrie.
- Press Univ. 1952.
- 61°/ POROT M. - Troubles mentaux au cours de la Tuberculose chronique.
- Congrès Alienist. et neurol. des Pays de Langue Francaise.
1950 - Juill.
- 62°/ REID J. Coll. - The distribution and excretion of Stilbanni dine Cl₄ in Mice.
- Cancer Reseach - 1951 - T.2.

- 63°/ ROMANI J.D. - Stress et adaptation de l'organisme aux agents nocifs.
- Biologie Médicale 1951 - 40 - 5. p.377.
- 64°/ RONCO P. - Test de Thorn et test de Long avant et après traitement au sérum de Bogomoletz.
- Rossegna di studi psichiatri. 1953 - 42 - 2 p. 303.
- 65°/ SELYE N. - Stress - 1950.
- Acta - Medical Publishers. (Montreal).
- 66°/ SERRE et CAZAL - Valeur de quelques méthodes d'exploration fonctionnelle du système réticuloendothelial.
- Montpellier Médical - 1942 - Mars - 2I-22 - 2 p.95.
- 67°/ SIMINE P. - Premiers résultats de la thérapie tissulaire dans les troubles psychiques.
- Fiches médicales 1952 - 170 - Juin.
- 68°/ SULLMAN L.R. - Dynamique de la schizophrénie.
Journal of Nerv. ment. Diseases 1947 - 105 - I. p.71.
- 69°/ VERDEAU J. - Tuberculose et troubles mentaux.
- Concours médical - 1953 - 30 Mai.
- 70°/ WORMS, DREYFUS R. - Plasmocytose sanguine dans les acc. sériques.
- Press Méd. 1953 - 10 Janv.
- 71°/ WORTIS S. - Psychiatrie Soviétique.
- Press Univ. 1953 - PARIS.

x

x x

TABLE DES MATIERES

- Préambule	
- <u>La Schizophrénie</u> -	p. 2
1°) Historique	
2°) Cadre séméiologique	4
3°) Cadre social	7
- <u>Etude biologique de la Schizophrénie</u>	
1°) Aspects anatomiques génétiqnes	9
2°) Aspects physiologiques	11
3°) Le système Réticuloendothélial du schizophrène	17
- <u>Aspects thérapeutiques dans la Schizophrénie</u>	
1°) Les guérisons spontanées	25
2°) La Trypanosomiase Humaine	28
3°) Observations résumées	35
4°) Le Statut immunologique provoqué par la Trypanosomiase	41
- Conclusions	45
- Bibliographie.	48

Vu le Président de Thèse
Professeur HEUYER

Vu le Doyen de la Faculté
de Médecine de Paris
Professeur L. Binet

Vu et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
J. SARRAILH

